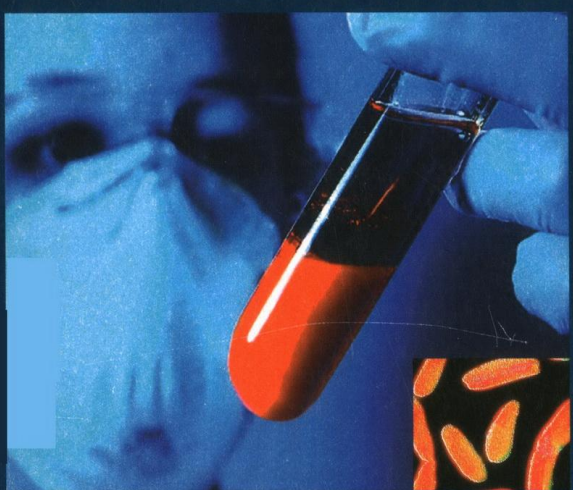
Ludovic
PĂUN

BOLI INFECȚIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM



EDITURA AMALTEA

PROF. DR. LUDOVIC PĂUN

BOLI INFECŢIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM

Colectivul EDITURII AMALTEA care a contribuit la realizarea acestei lucrări:
Cristian Cârstoiu, Simona Derla, Antoaneta Dincă, Lucian Dumitrescu,
Gabriela Fărcăşanu, Tatiana Militaru, Ana-Maria Murariu, Lidia Olaru,
M.C. Popescu-Drânda, Corneliu Rusu, George Stanca, Mihaela Stanca

tehnoredactare computerizată: AMALTEA TehnoPlus

coperta: Simona Derla, Antoaneta Dincă

editori: Dr. M.C. Popescu-Drânda
Dr. Cristian Cârstoiu

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
PĂUN, LUDOVIC
Boli infecţioase, arme biologice, bioterorism /
Prof. Dr. Ludovic Păun
Bucureşti: Amaltea, 2003
Bibliogr.
ISBN 973-9397-76-X

616.9

BOLI INFECŢIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM / LUDOVIC PĂUN
ISBN 973-9397-76-x
© 2003 – Editura AMALTEA
adresa: CP 9-8 Bucureşti
Internet: www.amaltea.ro / **email:** office@amaltea.ro

Toate drepturile asupra acestei ediţii sunt rezervate Editurii AMALTEA.
Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în nici o formă, fără permisiunea scrisă a Editurii AMALTEA.

BOLI INFECŢIOASE, ARME BIOLOGICE, BIOTERORISM

Prof. Dr. Ludovic PĂUN

EDITURA AMALTEA
www.amaltea.ro

Cuprins

Prefaţă 7
Cuvânt către cititori 9
A. Date generale 15
Bolile infecţioase în secolul 21 15
Armele de distrugere în masă 23
Bolile infecţioase & Armele Biologice 26
Toxinele, arme biologice/chimice? 31
Bioregulatorii, arme biologice 44
Bioterorismul 54
Agroterorismul 60
B. Istoricul armelor biologice 69
C. Etiologia, manifestările clinice, diagnosticul, terapia şi profilaxia bolilor infecţioase produse de „Armele Biologice" 79
D. Epidemiologia atacului terorist cu arme biologice 107
E. Metode de laborator pentru identificarea agenţilor etiologici ai armelor biologice 117
F. Perspective în dezvoltarea tehnologiei de prevenire specifică (vaccinuri) şi apărare (Diagnostic etiologic şi sensibil) împotriva unui atac cu arme biologice 135
G. Răspunsul la atacul cu arme biologice „Atacul bioterorist" 143
H. Bolile infecţioase, arme biologice din Categoria A; Clasificarea Centrului de Control şi Prevenire a Bolilor (CDC), Atlanta Georgia, USA
Antraxul (Bacillus anthracis) 157
Botulismul (Clostridium botulinum toxin) 173
Pesta (Yersinia pestis) 183
Variola (Variola major) 191
Tularemia (Francisella tularensis) 203
Febra hemoragică virală (Filovirusuri: Ebola, Marburg; Arenavirusuri: Lassa, Maschupo) 215
I. Bolile infecţioase; abordare actuală; legislaţia specifică bolilor infecţioase
Bolile infecţioase, abordare actuală 232
Planul model de acţiune în caz de urgenţe epidemiologice 237
J. Gripa o posibilă ameninţare în viitorul apropiat? 281

Prefaţă

Literatura de specialitate din România a fost îmbogăţită de curând cu volumul „Boli infecţioase, arme biologice, bioterorism" pe care Editura Amaltea, îl oferă celor interesaţi, sub semnătura Prof. Dr. Ludovic Păun de la Clinica de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr. Victor Babeş", Bucureşti.

Lucrarea, cu caracter monografic, are adresabilitate, mult mai largă, în condiţiile în care, şi în mediile de informare, adeseori tematica abordată ţine capul de afiş.

Pornind de la caracterul unitar al evoluţiilor naturale ale bolilor infecţioase şi „extinderea intenţionată" a acestora la „domeniul armelor biologice şi inducerea bioterorismului" autorul abordează de pe poziţiile specialităţii de boli infecţioase, suportul ştiinţific şi implicaţiile pe care această evoluţie o are asupra sănătăţii populaţiei şi asupra securităţii naţionale.

Armele biologice utilizate sub diferite forme de-a lungul istoriei constituie în prezent (datorită utilizării în scopuri teroriste a rezultatelor ştiinţifice excepţionale obţinute în domeniul microbiologiei, biologiei moleculare şi geneticii) o provocare majoră căreia trebuie să fim pregătiţi să-i facem faţă prin competenţă şi acţiuni unitare deopotrivă ale structurilor medicale, de aplicarea legii (juridice) şi informative.

Stilul, clar, concis direct, susţinut de o bază de informare bibliografică largă în care autorul a exprimat demersul său face ca cele 290 de pagini să fie parcurse uşor şi să ofere cititorului satisfacţia informării într-un domeniu atât de actual.

Recomand călduros monografia intitulată „Boli infecţioase, arme biologice, bioterorism", tuturor celor care sunt animaţi de dorinţa de a se informa asupra noilor evoluţii în bolile infecţioase, deopotrivă medicilor şi celor din alte profesii!

Academician Prof. Dr. Nicolae Cajal

Stimate cititor

N-am bănuit că, după ce, la recomandarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), Ministerul Sănătăţii din România a renunţat la vaccinarea antivariolică (1980), în condiţiile eradicării variolei în lume (1977), va fi mai oportună redactarea unei lucrări cu titlul *„Boli infecţioase, arme biologice, bioterorism"*.

Fără să supraestimez răspunderea profesională asumată, nutresc speranţa că voi contribui la înţelegerea „gravităţii momentului" de către corpul medical din România, de către specialiştii în boli infecţioase în primul rând, de către toţi cei interesaţi de acest domeniu.

Asumându-mi responsabilitatea de a redacta această lucrare, simt nevoia să formulez răspunsul la două întrebări:

1. ***Este de actualitate o lucrare cu titlul „Boli infecţioase, arme biologice, bioterorism"?***

   Răspunsul este, fără îndoială, **DA!**

   Capitolul intitulat *„Istoricul armelor biologice"*, în care se prezintă, pe scurt, evoluţia bioterorismului în lume de la începuturi până în prezent, constituie prin el însuşi un răspuns afirmativ la întrebare (1, 2).

   În acelaşi timp atacul terorist cu spori de B. anthracis (2001) asupra SUA este unanim considerat „relevant" în a susţine posibilitatea atacului cu arme biologice „oriunde şi oricând" (3).

   Pledează în acelaşi sens rezultatele unui „atac simulat" cu Variola major, virusul variolei, asupra oraşului american Oklahoma în cadrul unui exerciţiu denumit „Darkwinter" (iarnă întunecată); la numai 10 zile de la declanşarea atacului, virusul era răspândit în 25 de state americane şi în alte 15 ţări străine (6). „Situaţia reală este mai gravă decât o arată cifrele, ameninţarea nu este teoretică, este reală şi periculoasă" (4).

2. *De ce am considerat oportun să-mi asum responsabilitatea de a elabora această lucrare?*

Responsabilitatea revenea unuia dintre cei care, prin specialitatea medicală căreia îi aparţine „bolile infecţioase", este cel mai aproape de conţinutul noţiunii de arme biologice.

Am fost susţinut în luarea deciziei de aderarea mea, fără echivoc, la grupul acelor infecţionişti care consideră specialitatea de boli infecţioase de sine stătătoare, asociată firesc cu: epidemiologia, microbiologia, imunologia şi nu o subdiviziune a medicinei interne, respectiv a pediatriei.

Evoluţiile („emergente şi reemergente"), dimensiunile şi dinamica (epidemiologică), implicaţiile actuale ale bolilor infecţioase ca arme biologice, ilustrează cum nu se poate mai bine viabilitatea concepţiei formulate în paragraful anterior (5).

Armele biologice sunt constituite din agenţii etiologici ai bolilor infecţioase (virusuri, bacterii, paraziţi şi fungi), naturali sau transformaţi (prin inginerie genetică), preparaţi pentru a putea fi diseminaţi în mediul înconjurător, toxine biologice, toxine vegetale, bioregulatori.

În acest context asumarea responsabilităţii elaborării unei lucrări cu titlul menţionat a devenit o obligaţie profesională pe care mi-am asumat-o.

În ceea ce priveşte componenta lucrării denumită Bioterorism, definirea noţiunii de bioterorism clarifică pe deplin opţiunea de a aborda acest capitol, consecinţă a recurgerii la armele biologice respectiv la „Războiul biologic".

„Bioterorismul poate fi descris ca folosirea sau ameninţarea cu folosirea agenţilor biologici (naturali sau modificaţi) pentru a răspândi frica sau a intimida un individ sau un grup din populaţie, populaţia unuia sau mai multor state pentru scopuri religioase, politice, ideologice, economice sau personale (7, 8).

Definirea „armelor de distrugere în masă" – arme capabile să producă „efecte catastrofice" asupra populaţiei (morţi şi răniţi), asupra organizării social-economice, sistemelor de asistenţă medicală şi sănătate publică, cât şi asupra mediului înconjurător, cu scopul de a obţine efecte psihologice, „Terorism" documentează includerea armelor biologice printre armele de distrugere în masă (9).

Lucrarea este redactată în patru părţi.

În prima parte „Date generale" sunt prezentate informaţii privind Bolile infecţioase la debutul Secolului XXI, Armele de distrugere în masă, Armele biologice (clasificare, criterii de evaluare a potenţialului de ameninţare a populaţiei civile), Toxinele ca arme biologice, Bioregulatorii ca arme biologice, Bolile infecţioase & armele biologice, Bioterorismul, Evoluţia armelor biologice de-a lungul istoriei.

Partea a doua se adresează corpului medical indiferent de specialitate cu scopul de a-l familiariza cu particularităţile evolutive actuale ale bolilor infecţioase, emergente şi reemergente, fondul comun şi diferenţele faţă de evoluţiile armelor biologice, entităţile clinice incluse în clasificarea CDC a armelor biologice (etiologie, manifestări clinice, diagnostic, terapie-profilaxie). Partea a doua cuprinde, de asemenea, un Capitol despre metodele curente de laborator utilizate în diagnosticul etiologic al armelor biologice.

Un alt capitol este dedicat „Managementului unui atac cu arme biologice".

Partea a treia se adresează specialiştilor în boli infecţioase şi cuprinde informaţii detaliate privind entităţile clinice care îndeplinesc în cel mai înalt grad condiţiile de includere în grupa A din Clasificarea Centrului de Control şi Prevenţie a Bolilor, C.D.C., Atlanta, Georgia, SUA (10), adoptată şi la Simpozionul European asupra Bioterorismului, Iunie 2002, Stockholm (11):

a. pot fi uşor diseminate/transmise interuman;
b. produc mortalitate mare;
c. pot cauza (produce, induce) panică publică şi dezorganizare socială.
    1. Antrax (Bacillus anthracis).
    2. Botulism (Clostridium botulinum toxin)
    3. Pesta (Yersinia pestis).
    4. Variola (Variola major).
    5. Tularemia (Francisella tularensis).
    6. Febra hemoragică virală (Filovirusurile: Ebola şi Marburg; Arenavirusurile: Lassa, Machupo).

În perioada elaborării lucrării, s-a conturat în literatura de specialitate o nouă viziune asupra bolilor infecţioase determinată în mare

măsură de experienţa rezultată în urma atacului cu spori de B. anthracis asupra populaţiei civile din Statele Unite ale Americii, şi de ameninţarea continuă cu recurgerea la armele biologice.

Bolile infecţioase în evoluţia lor naturală (epidemică, pandemică, emergentă şi reemergentă), cât şi în evoluţiile determinate de armele biologice (considerate ca o extindere actuală a bolilor infecţioase cu evoluţie naturală) constituie o ameninţare pentru securitatea naţională datorită impactului atât asupra structurilor militare, cât şi asupra populaţiei civile (12).

În consecinţă opinia dominantă privind abordarea actuală a bolilor infecţoase, (indiferent dacă evoluează natural sau ca arme biologice) trebuie efectuată unitar pe baza unor metodologii similare, dar diferenţiat de către structurile civile faţă de cele militare (12, 13).

Stimulat de literatura recentă de specialitate am considerat util să prezint un model actual, unitar, de abordare juridică a bolilor infecţioase, atât din perspectiva evoluţiei epidemice naturale a acestora, cât şi a utilizării lor ca arme biologice; este ceea ce cuprinde *„Partea a patra"*.

Cu totul întâmplător, sau poate doar neprevăzut, apariţia şi evoluţia Sindromului Acut Respirator Sever (SARS) a oferit ocazia să se testeze viabilitatea conceptului actual privind bolile infecţioase, emergenţe, reemergenţe, evoluţiile lor precum şi implicaţiile atât asupra securităţii naţionale cât şi la nivel global (5, 12, 13, 14).

Aştept cu nerăbdare şi cu respect aprecierile cititorilor, specialişti în boli infecţioase şi nu numai, cu aceeaşi nerăbdare cu care „în alte condiţii istorice" am aşteptat aprecieri privind lucrarea „Infecţia cu Virusul Imunodeficienţei Umane HIV" Ed. Medicală Bucureşti, 1988, în special Capitolul 12, intitulat „Infecţia cu Virusul Imunodeficienţei Umane (HIV) în România" (p. 119-123) şi Instrucţiunile: „Măsuri de prevenire şi combatere a infecţiei HIV/SIDA", Ministerul Sănătăţii, Inspectoratul Sanitar Central de Stat (de fapt primul „Program Naţional" de Combatere a Infecţiei HIV/SIDA), elaborate în spitalul Clinic de Boli Infecţioase şi Tropicale „Dr.Victor Babeş" Bucureşti (p. 124-133) „atât de actuale în prezent"!

Sper ca prin lucrarea intitulată *„Boli infecţioase, arme biologice, bioterorism"* să fi răspuns dorinţei de informare a specialiştilor în boli infecţioase şi a celor interesaţi în această problemă.

Mulţumesc colegilor de specialitate pentru atmosfera stimulativă din Spitalul „Dr. Victor Babeş", reconfortantă pentru finalizarea acestui efort.

Mulţumesc domnului Dr. Mihai-Cristian POPESCU, Directorul Editurii Medicale „Amaltea", pentru atitudinea plină de solicitudine în editarea acestei lucrări.

Respectuoase mulţumiri adresez celor care au abordat acest domeniu înaintea mea, oferind, prin publicaţiile lor, informaţii ştiinţifice de specialitate (15).

Prof. Dr. Ludovic Păun

Preşedinte al Societăţii Naţionale Române de Boli Infecţioase

Mai 2003, Bucureşti

BIBLIOGRAFIE

1. **Paul Rega** – Biological Terrorism Response Manual About the Book http://www. bioterry. com/About the Book a s p.
2. **LTC George W. Christopher, SUA F, MC: LTC Theodore J. Cieslak. MC. USA; Maj Julie, A Pavlin, MC, USA; COL Edward M. Eitzen, JR, MC, SUA** – Biological Warfare a Historical Perspective. JAMA, August 6, 1997, Vol. 278, No. 5.
3. **Thomas V Inglesby, Tara O'Tole Donald A, Henderson et al** – Antrax as a Biological Weapon, 2002 JAMA May 1, 2002, Vol. 287, No. 17, pag. 2236.
4. ** – Avertismentul Ministrului american al Apărării, la Reuniunea de la Bruxelles a NATO. Nu există apărare împotriva unor noi atacuri teroriste, Adevărul Nr. 3719, 9 Iunie 2002, Bucureşti, România, pag. 8.
5. **Anthony S Faucl** – Bolile infecţioase: Consideraţii pentru secolul 21. Revista Română de Boli Infecţioase, Vol. III, Nr. 1, 2000, pag. 3.
6. **O'Toole T, Mair M, Inglesby TV** – Shimian light on Darkwinter Clinical Infectious Diseases 34 (7): 972-983, 2002, April 1.
7. ADHS Definition of Bioterrorism Epidemiology and Surveillance http://www.hs.stateaz.US/phs/edc/edrp/esbthitor1.htm.
8. **Jeffrey D** – Biological terrorism Preparing to Meet the Threat, JAMA August 6, 1997, Vol. 278, No. 5, pag. 228-230.
9. **Anthony G Macyntyre, MD, Lt COL George W Christopher, USAF. MC; COL. Edwart Eitzen, JR MC, Jr. MC SUA et al** – Weapons of Mass Distruction Events with Contaminated Casualties Effective Planing for Health Case Facilities JAMA, Vol. 283, No. 2, 2002, pag. 242-249.
10. Center for Disease Control and Prevention Biological Diseases/Agent Listing, Public Health Emergency Preparedines & Response http://www.bt.gov/Agent/Agentlist.asp 01. 07. 2002.
11. **Pamela Hunter** – Medical Writer Bioterorism.Are we Prepared? European Symposium, June 2002, Stockholm, ESCMID NEWS 2-2002, p. 25-29.
12. **Lawrence O Gostin, Jason W Sapsin, Stephen P Teret et al** – The Model State Emergency Health Powers Act. Planing for and Response to Bioterrorism and Naturally Occuring Infections Diseases. JANA, August 7, 2002 - vol. 288, nr. 5, p. 622-628
13. Center Law and Public's Health at Georgetown and Johns Hopkins universities. The Model State Emergency Health Powers Act. Washington, D. C. 2001 Available at: http://www.publichealth la www.netaccessed April 4, 2002
14. WHO Global Scientific Meeting on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) WHO Geneva, 17-18 June 2003.
15. Working Group on Civilian Biodense: JAMA: vol. 281, p. 2127; vol. 283, p. 2281; vol. 285, p. 1059; vol. 285, p. 2763; vol. 287 p. 2236; vol. 287. p. 2236; vol. 287, p. 2391.

A

BOLILE INFECŢIOASE ÎN SECOLUL 21

Date generale

Marile realizări în domeniul supravegherii şi terapiei bolilor infecţioase, obţinute în ultimul secol al mileniului doi (vaccinuri şi antibiotice noi, tehnici de diagnostic performante, descifrarea relaţiilor între microorganisme şi gazda umană, supravegherea evoluţiei bolilor infecţioase în comunităţile umane), care au determinat obţinerea unor rezultate de excepţie (reducerea morbidităţii şi mortalităţii în unele dintre bolile infecţioase şi chiar eradicarea variolei (1980), au generat, în mod paradoxal, formularea unei concluzii eronate: „bolile infecţioase au fost învinse" „a sosit timpul să închidem cărţile de boli infecţioase şi să dirijăm eforturile şi fondurile financiare către alte domenii medicale – bolile cronice" (1).

A. Evoluţia epidemică a bolilor infecţioase în secolul 20

În discordanţă cu afirmaţia citată, în ultimii treizeci de ani bolile infecţioase au continuat să deţină un loc important în patologia umană (1).

- S-au descoperit şi descris microorganisme care au fundamentat definirea unor entităţi clinice noi, grupate sub denumirea de „Boli emergente" (1).
- Dimensiunea epidemică şi evoluţia clinică a unor boli infecţioase cunoscute, au fost marcate de diferenţe notabile faţă de evoluţiile anterioare; acestea au fost grupate sub denumirea de „Boli reemergente" (1).
- Agenţilor etiologici nou descoperiţi, dotaţi cu virulenţă şi patogenitate înaltă ieşită din comun, li s-au alăturat suşe rezistente la antibiotice şi chimioterapice (provenite din rândul agenţilor biologici anterior sensibili), uneori multirezistente.

- Depresiunea imună determinată de infecţia cu virusul imunodeficienţei umane HIV, chimioterapia anticanceroasă şi corticoterapia au indus aspecte noi în patogenia bolilor infecţioase şi au fundamentat măsuri adecvate de terapie şi control (1, 2, 3).
- Pe lângă evoluţia naturală a bolilor infecţioase, în secolul douăzeci, unii agenţi etiologici ai bolilor infecţioase au fost „modificaţi deliberat", pentru a li se creşte: virulenţa, patogenitatea, rezistenţa la antibiotice şi vaccinuri, stabilitatea în mediul exterior sau reducerea dozei minime infectante ori inducerea posibilităţii de aerosolizare, caracteristici obţinute pe baza rezultatelor excepţionale ale cercetărilor în genetică, biologie moleculară, microbiologie, cu scopul (declarat sau nu) producerii de arme biologice cât mai performante (4, 5).
- În acelaşi secol, douăzeci, au fost produse cantităţi mari de „arme convenţionale".
- Au fost, de asemenea, produse sau perfecţionate trei tipuri de „arme neconvenţionale": arme nucleare; arme chimice; arme biologice cunoscute sub o denumire comună: „arme de distrugere în masă".
- Armele nucleare şi chimice au fost folosite în război; teroriştii au folosit ocazional ori au încercat să folosească, armele chimice şi biologice (1).
- Multe ţări au desfăşurat „programe ofensive susţinute", de producere şi stocare a armelor biologice (1) .
- Agenţiile specializate au oferit informaţii privind amplificarea folosirii tehnologiilor, materialelor, informaţiilor şi expertizei armelor biologice, atât de către unele ţări cât şi de organizaţii teroriste.
- Un număr de state sunt suspectate că au desfăşurat astfel de activităţi chiar şi după ce au semnat „Convenţia asupra armelor Biologice şi Toxinelor" în anul 1972 şi aplicarea acesteia în anul 1975 (5).

  În anii războiului rece nu s-a recurs la armele de distrugere în masă dar după încetarea războiului rece (anul 1980) se suspectează că o parte a armelor de distrugere în masă „au scăpat de sub control" (1), iar o parte dintre cercetători a emigrat din ţările de origine (1).

- Unii agenţi biologici (etiologici) posedă caracteristici (stabilitate sub formă de aerosoli, uşurinţa de a fi produşi în cantităţi mari, doza minimă infectantă mică, stabilitate după depozitare) care servesc scopurilor teroriştilor pentru a „incapacita şi/sau ucide" mase mari din populaţie sau a le ameninţa cu „Bioterorismul" (1).
- Agenţii biologici care îndeplinesc în cel mai înalt grad aceste condiţii sunt următorii: Bacillus anthracis, Variola Major, Toxinele botulinice, Yersinia pestis, Francisella tularenssis, virusurile febrelor hemoragice virale, Enterotoxina stafilococică B, Virusul encefalitei equine venezueleană (1, 2).
- Spectrul activităţii teroriste este însă mult mai larg: „de la publicitate la letalitate foarte mare". Pentru cei care doresc doar publicitate este util un număr mare de agenţi biologici: virusuri, bacterii, protozoare, fungi, helminţi sau toxine (microbiene, animale sau din plante) (1).
- În ultimul secol teroriştii au achiziţionat, au încercat să achiziţioneze ori au declarat că deţin arme biologice în peste 100 de împrejurări (6).
- *Se poate formula concluzia că în condiţiile în care, în ultimul deceniu, dezvoltarea armelor biologice a determinat o conştientizare distinctă, particulară, a bolilor infecţioase, bioterorismul ar putea fi considerat o componentă (indusă de om) a domeniului extins al bolilor infecţioase* (1).

B. Dinamica agenţilor etiologici ai bolilor infecţioase; perspective

„Microorganismele evoluează în continuare: cresc, suferă metamorfoze şi obţin avantaje în raport cu gazda umană" (1).

- În ultimii treizeci de ani au fost descoperiţi, caracterizaţi şi clasificaţi „agenţii patogeni noi care produc infecţii, boli, decese" (1). S-a recurs la termenul de „Emergent" pentru a cuprinde sub o denumire comună agenţii etiologici ai bolilor infecţioase. descrişi recent, care produc boli sau sindroame cunoscute (rotavirusurile, parvovirusurile, HTLVI şi II, Virusul Herpes 6 Uman) sau boli care au fost astfel mai bine cunoscute şi definite (tabelul 1).

Tabelul 1

1973	Rotavirus: Principala cauză a diareii infantile în lume
1975	Parvovirus: B 19 Agenţii etiologici şi bolile pe care le produc descrişi între anii 1973-2000; Boala a cincea; Criza aplastică în anemia hemolitică cronică
1976	Cryptosporidium parvum: Enterocolită acută
1977	Virusul Ebola: Febră hemoragică Ebola
1977	Virusul Hantaan: Febră hemoragică cu sindrom renal
1977	Campylobacter spp.: Patogen enteric distribuit global
1980	Virusul Limfotropic uman al celulelor T (HTLV-I)
1981	Stafilococul: Sindromul toxico-septic asociat cu folosirea tampoanelor contaminate cu toxină
1982	Escherichia coli: Colită hemoragică; 0157: H7 Sindrom hemolitic uremic
1982	HTLV II: Leucemia cu celule păroase
1982	Borrelia burgdorferi: Boala Lyme
1983	Virusul Sindromului imunodeficienţei umane: Virusul AIDS (HIV)
1983	Helicobacter pylori: Ulcerul gastric
1985	Enterocytozon bieneusi: Diareea persistentă
1986	Cyclospora Cayetanensis: Diareea persistentă
1988	Human herpes virus 6: Rozeola subitum
1988	Hepatitis E: Hepatita non A non B enterică
1989	Ehrlichia chaffeensis: Erlichioza umană
1989	Hepatitis C: Hepatita non A non B transmisă parenteral
1991	Guanaritovirus: Febra hemoragică venezueleană
1991	Mycoplasma penetrans: Infecţie urogenitală
1991	Encefalitozoon hellem: Boala diseminată; Conjunctivită
1992	Vibrio cholerae: Suşă nouă asociată cu holeră epidemică 0139
1992	Bartonella henselae: Boala ghearelor de pisică, angiomatoza bacilară
1992	Tropheryma whipplū: Boala lui Whipple
1993	Hantavirus: Sindrom izolat pulmonar Hantavirus
1994	Sabia virus: Febră hemoragică Braziliană
1994	Human herpesvirus 8: Sarcomul Kaposi asociat herpesvirusului
1994	Asian Taeniasis: Infecţie cu viermi umani plaţi
1995	Variantă nouă de boală Creutzfeldt Jakob legată (asociată) de encefalopatia spongioasă bovină
1998	TT virus: venvirus hepatitic transmis prin transfuzie
1998-1999	Nipahvirus: Encefalită
1999	Ehrlichia phagocytophyla, E. equi, E. ewingii genogroup human: granulocytic ehrlichiosis
1999	Bordetella holmeasii: Boală asemănătoare tusei convulsive; Septicemia
2000	Helicobacter Canadensis: O altă cauză a diareii umane

- Au fost descoperite şi descrise (1):
  - Subtipuri noi ale agenţilor etiologici cunoscuţi.
  - Zone geografice în care agenţii etiologici cunoscuţi au determinat boli infecţioase cu evoluţii clinice şi epidemiologice „neobişnuite".
- Continuă identificarea de germeni al căror impact asupra populaţiei pe termen lung nu este cunoscut (1).
- *Nu este cunoscut impactul epidemiologic al eventualei introduceri în „fondul microbiologic al terrei" a agenţilor biologici (etiologici) ai armelor biologice care au rezultat din transformarea prin inginerie genetică a agenţilor biologici naturali.*

C. Bolile infecţioase, prioritate medicală în secolul XXI

- *Dinamica şi dimensiunile bolilor emergente şi reemergente la începutul primului deceniu din mileniul trei continuă să determine evoluţii similare: amplificarea morbidităţii şi mortalităţii.*
  - Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane HIV/SIDA „a scăpat de sub control" în Africa de Subecuator, Asia de Sud-Est şi în unele teritorii componente ale fostei URSS.
  - Epidemia HIV/SIDA evoluează „mult mai sever" decât cele mai sumbre scenarii construite la începutul anilor '90 (1).
  - Infecţia cu Mycobacterium tuberculosis (Tuberculoza) a revenit major în atenţia Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) după mai mulţi ani de declin, datorită inconsecvenţei măsurilor de control, multirezistenţei mycobacteriilor, asocierii cu infecţia HIV/SIDA şi emigraţiei din zonele geografice defavorizate către ţările industrializate (1, 10).
  - Bolile cu transmitere sexuală dezvoltă o recrudescenţă marcată, în ultimii ani, atât pe plan mondial cât şi în România.
  - Unele boli cunoscute cu o sută de ani în urmă au crescut brusc în incidenţă: ulcerul Buruli şi altele precum fasceita necrozantă produsă de streptococ (flesh-eating bacteria) evoluează în miniepidemii, iar altele: denga (în Cuba), malaria cu Plasmodium vivax (în Coreea) se comportă ca „boli reemergente". O evoluţie similară are infecţia cu Dracuncula Medinensis (1).

- Creşte morbiditatea prin infecţii cu suşe rezistente la streptococ, pneumococ, enterococ, malarie, fapt care prevesteşte „insuccese ale metodelor de tratament şi control al infecţiilor" (1).
- În ultimii ani au evoluat epidemii provocate de agenţi etiologici noi, în zone geografice anterior indemne: Virusul West Nyle în Statele Unite (1999); România (1994).

• Aplicarea terapiei parenterale şi de substituţie în „afecţiuni severe", în „servicii şi cu metode specifice de Terapie intensivă" a condus la răspândirea „nebănuită şi nedorită" a infecţiilor HIV/SIDA, a virusurile hepatitice (B, C) la hemofilici hemodializaţi.
- Boala Creutzfeld-Jakob transmisă bolnavilor trataţi cu hormoni de creştere.
- Infecţiile oportuniste (bacteriene, virale, parazitare) consecutive administrării corticosteroizilor şi altor medicamente imunsupresoare, inclusiv în terapia de transplant.

• Intervenţionismul tehnic salvator" în medicină trebuie evaluat inclusiv din perspectiva „iatrogeniei".

• Evoluţiile epidemice ale bolilor infecţioase produse de agenţi etiologici cunoscuţi, transformaţi (aerosolizaţi) pentru a putea fi diseminaţi au încetat să mai fie doar ameninţări sau cazuri singulare – Anthrax Attack 2001 SUA este o realitate.
- Ameninţările cu armele biologice, Bioterorismul, continuă.
- Continuă, de asemenea, eforturile pentru transformarea agenţilor biologici naturali, prin inginerie genetică, pentru „a surprinde" structurile de Sănătate Publică şi Asistenţă Medicală în cazul atacului cu arme biologice.

• „Continuă programul de pregătire a răspunsului şi ripostei la atacul cu arme biologice".

D. Mediul înconjurător în raport cu dinamica epidemică a bolilor infecţioase (1)

• Perturbările climatice (furtunile, inundaţiile) transportă: artropode, rozătoare, şerpi, păsări şi alte vietăţi care aduc agenţi infecţioşi noi în teritorii indemne anterior.

• Încălzirea climei, „efectul de seră", favorizează dezvoltarea agenţilor etiologici ai bolilor infecţioase (ex.: încărcătura microbiologică în zonele tropicale).

- Dimensiunea şi dinamica deplasărilor umane (turişti, soldaţi, marinari, negustori şi emigranţi, deplasările de populaţie) „poartă germenii noi" către populaţiile susceptibile.
- Comportamentul uman, nivelul tehnologic, ambientul, lipsa hranei şi a vitaminelor contribuie la declanşarea epidemiilor.

E. Bolile infecţioase în raport cu performanţele economice

- Morbiditatea şi mortalitatea prin boli infecţioase ocupă o poziţie principală în zonele geografice neindustrializate (95% din morbiditatea şi mortalitatea prin Tuberculoză se înregistrează în ţările neindustrializate) (9).
- Infecţia cu HIV/SIDA evoluează devastator, economic dar şi demografic în ţările africane de subecuator.
- Evoluţiile epidemice şi endemice ale bolilor infecţioase pot contribui la ameninţarea siguranţei naţionale şi la „instabilitatea globală" (7).

F. Concluzii

1. Relaţiile microorganisme/gazde umane fac parte din biologia existenţei umane şi evoluează independent dar concordant cu evoluţia biologică universală.
2. Bolile infecţioase nu numai că nu au fost învinse (cu toate realizările obţinute în supravegherea/terapia acestora!), dar vor continua să reprezinte o prioritate medicală în Secolul XXI; un exemplu: *Sindromul Acut Respirator Sever* (SARS).
3. În condiţiile în care în ultimul deceniu dezvoltarea armelor biologice a determinat o conştientizare distinctă, particulară a bolilor infecţioase, bioterorismul ar putea fi considerat o componentă (indusă de om) în domeniul extins al bolilor infecţioase.
4. Începând cu atacul terorist cu B. anthracis în anul 2001 în SUA, care a determinat 11 cazuri de antrax inhalaţional din cele 22 atribuite atacului (11 cutanate), se conturează evoluţii epidemiologice noi şi s-au descris tablouri clinice „specifice" armelor biologice.
5. Dimensiunea şi dinamica evoluţiei epidemice şi pandemice a bolilor infecţioase poate participa la „destabilizarea globală" şi afectează negativ siguranţa naţională.

6. Intervenţia omului prin „inginerie genetică" asupra „microorganismelor naturale" poate deregla raporturile între acestea şi gazda umană şi poate induce evoluţii clinice şi epidemiologice surprinzătoare.
7. Intervenţionismul tehnic salvator „în medicină" trebuie evaluat inclusiv din perspectiva „iatrogeniei".

BIBLIOGRAFIE

1. **CDR Alleen Martl, MD, M.C, USN, COL Richard M Conran, MD, PhD, JP. MC, SUA and LTC Mark G Kortepeter, MD, MC, SUA** – Recent Challenges in Infectious Diseases Clinics in Laboratory Medicine, Vol. 21, No. 3, September 21, p. 411-420.
2. **Pamela Hunter** – Medical Writer, Bioterorism Are We Prepared? European Symposium Bioterorism, June 2002, Stockholm. ESCMID NEWS2, 2002, p. 25-29.
3. **Anthony S Faucl** – Bolile Infecţioase. Consideraţii pentru Secolul 2l, Revista Română de Boli Infecţioase, Vol. III, Nr. 1, An 2000, p. 1-6.
4. **Holum JD** – Remarks for the Fourth Review Conference of Biological Weapons Convention Geneva, U.S. Arms Control and Disarmament Agency 1996.
5. **Allbek K, Handelman S** – Biohazard – New-York, Random House, 1999.
6. **Carus WS** – Bioterorism and Biocrimes. The Illicit Use of Biological Agents in the 20th Century. Washington, D.C, Center for Conterproliferation Research, National Defense University, 1998, evised 1999.
7. **Center for Diseases Control and Prevention** – Addresing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the Unites States, Atlanta, G.A, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
8. **Cerf M, Marche C, Clrlll JM** – Whipple Disease A Single or multiple origin Press. Med, 24: 119-120, 1995.
9. **Păun L** – Tuberculoza o problemă de mare actualitate. Este necesară o altă abordare? Revista Română de Boli Infecţioase, Vol. V, Nr. 2, 2000, pag. 83.
10. **Lawrence O. Gostln, Jason W. Sapsln, Stephen P. Teret** et al The Model State Emergency Health Powers Act Planning for and Response to Bioterrorism and natural occuring Diseases JANA August 2002 nr. 5 p. 622-628.

Armele de distrugere în masă

Sub denumirea: „arme de distrugere în masă" sunt incluse armele care acţionează asupra populaţiei civile, componentelor mediului înconjurător, organizării şi funcţionării societăţilor umane (structuri economice-sociale, sănătate publică şi asistenţă medicală) (1).

Armele de distrugere în masă marchează trecerea de la conflictele între forţele armate, „războaiele clasice declarate", care se finalizează, în principal, pe câmpul de luptă la implicarea întregului teritoriu şi a populaţiei (1).

Obiectivul principal al recurgerii la armele de distrugere în masă este obţinerea „efectului catastrofic"*) şi inducerea Terorismului (1).

Grupul armelor de distrugere în masă cuprinde:

1. Armele explozive „înalt explozive"
2. Armele nucleare.
3. Armele chimice.
4. Armele biologice.

1. Epoca armelor explozive a debutat cu descoperirea prafului de puşcă şi continuă să fie de mare actualitate datorită caracterului „înalt exploziv" actual şi capacităţii de a induce efectul catastrofic (2) şi a efectelor psihologice negative – „Terorismul"(2). Ţintele armelor explozive sunt îndreptate diferenţiat asupra obiectivelor militare şi logisticii care le susţine, a obiectivelor economice şi a organizării şi funcţionării societăţii civile (2). Efectele asupra altor structuri de utilitate social-economică şi a populaţiei sunt cunoscute sub denumirea de „efecte colaterale" şi subliniază, prin această denumire, caracterul „întâmplător, inevitabil, nedorit" al acestora, dar asumat; armele „înalt explozive" acţionează „instantaneu".

---

* Efect distrugător global asupra teritoriului şi populaţiei (morţi şi răniţi), a mediului înconjurător, asupra organizării şi funcţionării societăţii umane inclusiv a sistemelor de Sănătate Publică şi a Asistenţă Medicală produs de armele de distrugere în masă (explozive, nucleare, chimice, biologice) (1).

Exigenţele privind nivelul ştiinţific, competenţa tehnică şi costurile pentru realizarea armelor de distrugere în masă înalt explozive, nucleare şi chimice sunt apreciate ca fiind foarte mari; îşi pot permite să le realizeze doar statele care pot răspunde exigenţelor tehnice şi îşi asumă responsabilitatea (2).

2. Armele nucleare (atomice) cumulează „efectul catastrofic", instantaneu, maxim în momentul impactului, asupra mediului înconjurător care trebuie asociat cu alte două asupra populaţiei: psihologic şi medical, ambele de durată lungă, în funcţie de componenta radioactivă utilizată (2).

Există o singură experienţă, cea de la sfârşitul celui de-al doilea război mondial, experienţă care a determinat „capitularea necondiţionată" a Japoniei (1945) ca urmare a „efectului catastrofic" şi a psihologiei negative de masă, „Terorismul" după lansarea celor două bombe atomice: „Hiroshima şi Nagasaki", „efectele colaterale medicale" continuând să se producă şi în prezent.

3. Armele chimice au fost asociate celor explozive în primul război mondial, dar dificultăţile de diseminare, condiţiile climatice nefavorabile şi „riscurile directe" pe care şi le asumă utilizatorii, au diminuat interesul iniţial; eforturile de preparare a armelor chimice au continuat, stimulate îndeosebi de organizaţiile teroriste (3, 4, 5, 6, 7).

În tabelul 1 sunt prezentate clasele de agenţi chimici cu potenţial de a fi utilizaţi în atacul cu arme chimice (6). Acţiunea armelor chimice asupra organismului uman se dezvoltă instantaneu, la contactul efectiv (6, 7, 8).

Spre deosebire de armele biologice, armele chimice pot produce îmbolnăviri în interval de timp scurt sau chiar foarte scurt (7, 8). Armele chimice cu acţiune vezicantă, iritantă/corosivă şi sufocantă necesită urgent decontaminare şi terapie intensivă (6 , 7).

Armele chimice cu acţiune asupra sistemului nervos sunt foarte toxice, mai puţin de 1 mg substanţă activă poate produce decesul unui adult.

Gazul Sarin a fost răspândit la Tokio într-un atentat care a afectat peste 5000 de persoane, dintre care mai puţin de 10% au sosit la spital cu ambulanţa, (capacitatea de a acorda primul ajutor a fost net depăşită); 46% din personalul spitalelor a prezentat simptomele intoxicaţiei cu Sarin (3, 4, 5).

Protecţia personalului medical implicat în asistenţa persoanelor care au suferit atacul cu arme chimice, cu mijloacele standard: mască chirurgicală, ochelari din Latex, în special în cazul armelor care acţionează asupra sistemului nervos, este insuficientă întrucât acestea pot pătrunde în organism prin pielea intactă (7).

Tabelul 1

Agenţii chimici cu potenţial de a fi utilizaţi în terorismul chimic (6)

Clasa	Exemple
Agenţi care acţionează asupra sistemului nervos	Tabun Sarin SomanVX
Agenţi cu acţiuni vezicante	Gazul muştar Nitrogen muştar
Agenţi iritanţi (cronici)	Clorul Bromul Amoniacul
Agenţi sufocanţi	Fosgenul Hidrogen Cijanide
Agenţi care produc incapacitate Depresanţi Anticolinergice	Canabinoizi Barbiturice 3-Quinochidiryl - benzilat (BZ)
Agenţi lacrimogeni	Capsain

BIBLIOGRAFIE

1. **Anthony G Maclwtyre MC, Lt. Col. George W Chrlstopher, USAF, MC; Col. Edward Eltzen Jr., MC, USA, LTC Robert Gum MC, USA; Scott Welr, MD; Craig De Arley, PA-C; CDR Kevln Tonat, Dr. PH, USPHS; Joseph A. Barberas, MD** – Weapons of Mass Destruction Events with Contaminated casualties. Effective Pleanning for Case Facilities. JAMA 2000, 283:242-249.
2. **Okumura T, Suzukl K, Fuknda A et al** – The Tokio Subway Sarin attack disaster management, part 3 National and International responses. Acad. Emerg, Med. 1998; 5:625-628.
3. **Okumura T, Takasu N, Ishlmatsu S et al** – Report on the 640 victims of the Tokio, Subway sarin attack. Ann. Emerg. Med. 1996; 28:129-135.
4. **Holtstege CP, Kirk M, Sidell FR** – Chemical Warfare: Nerve agent poisoning Crit. Care. Clin. 1997; 13:923-924.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Enviromental Health and Committee on Infectious Diseases. Chemical-Biological Terrorism and its Impacts on Children: A Subject Rewiew. Pediatrics Vol. 105, 3 March 2000, p. 662-669.
6. US Army Medical Research Institute of Chemical Defense. Medical Management of Chemical Casualties Handbook. Aberdean Proving Ground, MD: US Army, 1998.
7. **Col David Franz/v.c.USA; Peter B Johring PhD; Col Arthur M. Friedlander MC, SUA et al** – Clinical Recognition and Management of Patients Exposed to Biological Warfare Agents JAMA, August 6, 1997, Vol. 278, No. 5, pag. 399-411.

Bolile infecţioase & armele biologice

A. Date generale

Bolile infecţioase au însoţit de-a lungul istoriei existenţa umană; unele caracteristici ale agenţilor etiologici ai bolilor infecţioase (transmisibilitatea, virulenţa, patogenitatea au fost utilizate din toate timpurile ca mijloace pentru soluţionarea divergenţelor apărute între persoane, comunităţi umane, state (1).

1. Nomenclatorul armelor biologice, definite şi clasificate ca atare, cuprinde: agenţi etiologici ai unor boli infecţioase (3) (bacterii, virusuri, paraziţi, fungi); pe lângă agenţii etiologici ai bolilor infecţioase sunt incluşi în grupul armelor biologice agenţi biologici neinfecţioşi: bioregulatori (citokyne, eicosanoide, neurotransmiţători şi hormoni), proteaze plasmatice, toxine a căror clasificare este în curs de definitivare (2).

Din istoricul armelor biologice grupate în arsenalul „armelor de distrugere în masă" (explozive, nucleare, chimice, biologice) se reţine faptul că selecţia agenţilor biologici în vederea realizării armelor biologice se efectuează în baza unor criterii care au fundamentat clasificarea agenţilor biologici în trei grupe distincte (A, B, C) în funcţie de potenţialul pe care-l deţin ca agenţi etiologici ai armelor biologice (Tabelul 1) (2).

2. Selecţia agenţilor biologici (pentru utilizare la prepararea armelor biologice) se bazează pe următoarele:

a. **Evidenţierea unor caracteristici** proprii agenţilor etiologici ai bolilor infecţioase (transmisibilitate, virulenţă, patogenitate, rezistenţa în mediul exterior, capacitatea de a produce spori – „sporularea", posibilitatea de a fi transformaţi în aerosoli – „aerosolizarea") necesare pentru determinarea „potenţialului de utilizare ca agenţi etiologici ai armelor biologice".
b. **Posibilitatea de a interveni** asupra biologiei naturale a agenţilor etiologici (prin inginerie genetică), pentru a le spori potenţialul ca arme biologice.

Tabelul 1

Lista bolilor infefcţioase, arme biologice şi a agenţilor biologici-etiologici; caracteristicile categoriilor*

Categoria A	Caracteristici (Categoria A)
1. Antrax (Bacillus anthracis) 2. Botulism (Clostridium botulinum toxin) 3. Pestă (Yersinia pestis) 4. Variolă (Variola major) 5. Tularemia (Francisella tularensis) 6. Febre hemoragice, virale (Filovirusuri: Ebola Marburg; Arenavirusuri: Lassa, Machupo.	Sistemul de Sănătate Publică şi medicii din asistenţa primară trebuie să fie pregătiţi să răspundă provocării diferiţilor agenţi biologici, chiar acelora care apar foarte rar în teritoriul pe care-l supraveghează. Agenţii cu cea mai mare prioritate sunt cei care includ germeni care induc „risc naţional": a. Pot fi răspândiţi uşor sau transmişi interuman; b. Produc mortalitate mare şi au potenţial pentru impact major la public; c. Pot produce panică publică şi dezorganizare socială; d. Necesită programe (acţiuni speciale) de Pregătire din partea organelor de Sănătate publică.
Categoria B	**Caracteristici (Categoria A)**
1. Bruceloza (Brucella species) 2. Epsilotoxina (Clostridium perfringens) 3. Ameninţări la siguranţa hranei: (Salmonella, diferite specii, Escherichia Coli 0157, H7, Shigella) 4. Morva (Burkholderia mallei) 5. Melioidoza (Burkholderia pseudomallei) 6. Psitacoza (Chlamidia psittaci) 7. Febra Q (Coxiella burnetti) 8. Ricină (toxină din Ricinus communis) (Castor beans) 9. Enterotoxină stafilococică B 10. Tifos exantematic (Rickettsia prowazekii) 11. Encefalită virală (alfavirusuri: encefalita equină venezueleană, encefalita equină de est, Encefalita equină de vest) 12. Ameninţări la siguranţa apei: (Vibrio Cholerae, Criptosporidium parvum).	A doua categorie de prioritate include agenţii biologici care: a. Sunt moderat, uşor de răspândit; b. Produc morbiditate moderată şi mortalitate scăzută; c. Necesită sporirea capacităţii de diagnostic şi intensificarea supravegherii.

** Biological Diseases/Agents Listing CDC Public Health Emergency Preparedness & Response 01.07.2002, http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp*

Tabelul 1 (continuare)
Lista bolilor infefcţioase, arme biologice şi a agenţilor biologici-etiologici; caracteristicile categoriilor*

Categoria C	Caracteristici (Categoria C)
1. Ameninţări cu boli infecţioase emergente; exemple: virusurile Nipah şi Hantana.	A treia mare prioritate cuprinde agenţi patogeni emergenţi care ar putea fi manipulaţi prin inginerie genetică pentru răspândirea în masă: a. Sunt disponibili; b. Sunt uşor de produs şi de răspândit; c. Deţin potenţial mare de morbiditate şi mortalitate şi impact major asupra sănătăţii.

3. Atacul cu arme biologice reprezintă evoluţia agenţilor etiologici ai bolilor infecţioase (naturali sau modificaţi prin inginerie genetică) răspândiţi în mediul înconjurător prin tehnici adecvate scopului urmărit. Atacul cu arme biologice are în vedere două obiective:

a. **Producerea efectului catastrofic*** asupra populaţiei civile, (diferit de atacul asupra structurilor militare) inclusiv a structurilor şi funcţionalităţii unităţilor de Sănătate Publică şi Asistenţă Medicală, caracterizat prin mortalitate şi decese (număr mare de îmbolnăviri şi decese) care uneori surclasează capacitatea de răspuns a unităţilor medicale şi provoacă „panică".
b. **Inducerea** în sânul populaţiei **a fricii şi terorii**, ceea ce este cunoscut sub denumirea de „**Bioterorism**"(4, 5).

Cunoaşterea evoluţiei naturale a bolilor infecţioase constituie un element decisiv, de referinţă, pentru recunoaşterea atacului cu arme biologice, descifrarea condiţiilor de apariţie şi pregătirea răspunsului la atac şi a ripostei (6).

Între „evoluţia naturală" (epidemiologică şi clinică) a bolilor infecţioase şi „declanşarea conştientă" a unui atac cu arme biologice asupra populaţiei civile există diferenţe esenţiale, formulate concis: „**Efect catastrofic şi Bioterorism" proprii atacului cu arme biologice şi războiului biologic** (4, 5, 6, 7).

* Efect catastrofic = Efect distrugător global asupra teritoriului şi populaţiei (morţi şi răniţi), asupra mediului înconjurător, a organizării şi funcţionării societăţii inclusiv a Sistemului de Sănătate Publică şi Asistenţă Medicală produs de armele de distrugere în masă (explozive nucleare, chimice, biologice) (1).

2. Muniţiile utilizate în războiul biologic (biomuniţiile)

Obiectivul utilizării muniţiilor biologice, biomuniţiilor, este de a produce incapacitate (îmbolnăviri), mortalitate, distrugeri: umane, animale, vegetaţie, bunuri materiale (8, 9, 10, 11). Proiectele militare şi teroriste privind biomuniţiile se concentrează asupra celei mai bune căi de diseminare (răspândire) a armelor biologice, calea de răspândire preferată fiind cea sub formă de aerosoli care permite răspândirea pe arii întinse, la distanţe mari, de către un personal selectat (8). Dimensiunile recomandate pentru particulele din aerosoli sunt între 1-5 μm întrucât particulele cu diametrul peste 5 μm sunt reţinute în fosele nazale.

Biomuniţiile sunt utilizate pentru scopuri strategice sau tactice şi raţiunile pentru recurgerea la utilizarea lor sunt următoarele:

1. Valoarea tactică şi strategică.
2. Alegerea agentului se poate decide în funcţie de ţintă.
3. Produc pierderi mari.
4. Rezultatele pot fi flexibile.
5. Nu produc distrugeri fizice.
6. Cost redus de fabricare.

Armele biologice sunt de departe mai ieftine decât armele chimice sau nucleare. Pentru a ucide acelaşi număr de persoane cu arme biologice în comparaţie cu armele chimice sau nucleare, costurile sunt după cum urmează: 2 $ pentru armele biologice, 2000 $ pentru armele chimice şi 2.000.000 $ pentru armele nucleare (10).

La început armele biologice au fost considerate de importanţă strategică, de departe preferabile armelor chimice sau nucleare întrucât au o mai mare arie de răspândire. După ce armele biologice au fost puse sub control din punct de vedere biologic, fizic şi de diseminare, au devenit arme cu valenţe tactice importante (1).

Tipurile de muniţie asigură transportul agentului biologic până în aria de răspândire cât şi tehnica optimă de difuzare într-un interval de timp optim. Cantităţile de agent etiologic sunt dimensionate în funcţie de capacitatea de transport a muniţiei selectate (11).

BIBLIOGRAFIE

1. **George W Christopher, USAF; MC; LTC Theodore J Cieslak, MC, USA; MAJ Iulie A Pavlin, MC, USA; Col Eddward M.Eitzen Jr, M .C, SUA** – Biological Warfare a. Historical Perspective. JAMA, August, 1997, Vol.278, No.6, p. 412-417.
2. **Kagan E** – Bioregulators as instruments of terror Clinical in Laboratory Medicine 21 (3): 607-18, IX-X, 2001, September.
3. **Biological Diseases/agents Listing. CDC** – Public Health Emergency Preparedness & Response 01.07.2002. http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp.
4. **Simon D Jeffrey** – Biological Terrorism Preparing to meet the Threat JAMA, August 6 1997, Vol. 278: Bo.5, p 428-430.
5. **Gerberding Louise Julie, Hughes M James, Kaplan P Jeffrey** – Bioterrorism Preparedness and Response Clinicians and Public Health Agencies as Essential Partners, JAMA February 2002, Vol.287, No.7, p. 898-900.
6. Report Summary Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agent Emerging Infectious Diseases, Vol.8, No.2, February 2002.
7. **Vastag Brian** – Bioterrorism Threat Calls for Revisiting Research Protections, JAMA, May 22/29, 2002, Vol.287, No.20, p.2639.
8. **David R Frantz DVM, PhD, Peter B Iahrling, PhD, David J McClain MD, David L Hoover, MD, W Russel Byrne, MD, Julie A Pavlin, MD, MPH, Geroge W Cristopher, MD, Theodore J Cieslak, M.D, Arthur M Friedlauder, MD, and Edward M Eitzen Jr MD, MPH** – Clinical Recognition and Management of Patients Exposed To Biological Warfare Agents. Clinics in Laboratory Medicine; Vol. 21, No. 3.
9. **Pavlin J, Eitzen EM Jr, Caudle LC III** – Biological Warfare defense. In Kelley P. (ed): Texbook of Military Medicine: Military Preventive Medicine: Mobilization and Devlopment Washington, DC, Borden Institute 1997.
10. **CDR Aileen M. Marty, MD, MC, UN** – History of the Development and use of Biological Weapons Production of BW Agents Clinics in Laboratory Medicine, Vol.21, No.3, September 2001, p.426-430.
11. **Boyle RE** – Biological Warfare: A Historical perspective. Contract LB – 1597, Report. Livermore, C.A, Sandia national Laboratories, 1999.

Toxinele, arme biologice/chimice?

A. Delimitarea noţiunii de toxină

Toxinele ocupă un loc unic, în unele privinţe greu de precizat, printre armele de distrugere în masă, fapt care determină implicaţii serioase în recunoaşterea şi tratamentul cazurilor clinice de intoxicaţie pe fronturile de luptă sau în cazurile individuale produse de teroriştі (1).

Toxinele sunt substanţe de origine biologică (otrăvuri produse de organisme vii) (2); unele toxine, cele mai simple, au fost sintetizate în laborator sau produse prin inserţia la alte specii (1). Micotoxinele sunt toxine produse de fungi, în timp ce veninul este o toxină de provenienţă animală. Endotoxinele sunt toxine care fac parte din structura peretelui celular al unor bacterii gram negative care se eliberează în mediu o dată cu distrugerea bacteriei (de către componente ale apărării imune sau antibiotice), în timp ce exotoxinele sunt toxine eliberate în mediu în cursul multiplicării bacteriene (fără distrugerea germenului); efectele induse asupra organismelor infectate de către endotoxine şi exotoxine diferă şi sunt profund implicate în patogenia infecţiilor (1, 2, 3).

Toxicitatea defineşte capacitatea unei toxine de a produce, într-o anumită doză, un efect toxic asupra unui organism viu, în funcţie de forma fizică a toxinei (solidă, lichidă, gazoasă; în anumite cazuri vapori sau aerosoli) şi calea de expunere.

Agenţii etiologici ai armelor biologice şi mulţi dintre cei ai armelor chimice sunt diseminaţi sub formă de aerosoli în atmosferă (suspensii de particule mici ale unor arme biologice sau chimice sub formă solidă sau sub formă de picături mici ale unor arme sub formă lichidă) (1).

Aerosolii formaţi din agenţi (biologici şi chimici) solizi pot fi denumiţi: praf, fum, sau „smoke", iar cei proveniţi din lichide, ceaţă (1).

Caracteristicile fizice ale unui aerosol sunt: dimensiunea particulelor, forma şi densitatea. Componentele unui aerosol influenţează relaţia cu gazda; particulele mai mari de 5-15μm în diametru sunt împiedicate să pătrundă în căile respiratorii inferioare de către ţesutul pilos din fosele nazale (1).

Căile de pătrundere în organism a agenţilor biologici sau chimici:

1. respiratorie (inhalaţională),
2. oculară (expunere oculară şi absorbţie)
3. piele (percutanată [transcutanată], absorbţie)
4. tractusul gastro-intestinal (ingestie sau absorbţie enterală)
5. leziune, rană, injecţie sau absorbţie parenterală.

Unele toxine (cu excepţia trichothecene mycotoxins, lingbya-toxin şi alte toxine ale algelor albastre-verzi) nu sunt absorbite prin pielea intactă; în aceste cazuri decontaminarea cu apă şi săpun este suficientă (1).

B. Clasificarea toxinelor se realizează pe baza următoarelor criterii:

a. Greutatea moleculară

1. toxine cu greutate moleculară mică, peptide sau nonpeptide; compuşi organici cu o greutate moleculară mai mică de 1000 d (1kd); dacă sunt peptide nu depăşesc 10 aminoacizi.
2. toxine cu greutate moleculară mai mare denumite toxine proteice.

b. Sursă:

1. bacterii
2. alge
3. fungi
4. plante
5. dinoflagelate marine
6. softcoral marine
7. artropode
8. moluşte
9. toxine vertebrate

c. Locul şi modul de acţiune (toxico-dinamică)*:

1. Toxine care afectează transmiterea neuro-sinaptică (neurotoxine)
   a. Toxina botulinică (blochează secreţia de acetilcolină din neuronii colinergici);

* Nu există decât o foarte mică corelaţie între sursă şi mecanismul de acţiune al unei toxine, fapt care a impus o altă schemă de clasificare pe bază toxico-dinamică (locul şi modul de acţiune).

b. saxitoxina şi multe alte toxine animale „veninuri – care acţionează pre şi postsinaptic.

2. Toxine care lezează membranele:
   a. ricinul
   b. microcystinul
   c. veninuri (veninurile hemolitice ale şerpilor)
   d. micotoxinele trichotecene
3. Toxinele superantigene (exercită un efect sistemic pronunţat prin activarea sistemului imun)
   a. Enterotoxina stafilococică B
   b. Toxina 1 din Toxic-Shock-Sindrome
   c. exotoxinele pyrogenice streptococice.

C. Toxinele, arme de distrugere în masă

Din grupul toxinelor arme de distrugere în masă fac parte toxinele acute, cele mai puternice dintre cele cunoscute în prezent. Toxina botulinică este considerată a fi cea mai letală otravă cunoscută cu LD50 în administrare parenterală de numai 0,001 µg/Kgc, de 15.000 de ori mai letală decât agentul biologic cu acţiune nervoasă VX (DL50: 15 µg/kgc şi de 100.000 de ori mai puternică decât agentul Sarin (DL50: 100 µg/kgc).

Date estimative susţin că 0,5-8 uncii de toxină botulinică ar fi suficientă să ucidă populaţia de pe întreaga planetă (1).

Aceste estimări lasă impresia că eficienţa acestei toxine ar fi superioară armelor chimice, dar trebuie luat în considerare faptul că diseminarea în toate locurile populate de pe glob, chiar a unui „pound" (0,435 kg) de toxină, rămâne virtual imposibilă (1).

Dificultăţile transformării toxinei botulinice în armă biologică, dispersarea, degradarea (rapidă) în mediul înconjurător şi dimensiunile aerosolilor (particule mai mari de 15-20µm) sunt expuse să cadă pe pământ înainte de a fi inhalate, limitează eficienţa toxinei botulinice (1). În aceste condiţii, estimări pe un model matematic (2) concluzionează că sunt necesare 8 kg de toxină botulinică pentru a omorî jumătate din populaţia de pe 100 km^2 (1).

Rămâne o certitudine faptul că agentul toxic reprezintă prin el însuşi doar începutul „variabil" – care apoi este supus factorilor din mediul înconjurător şi ai gazdei contaminate (1).

Faptul că cele mai multe toxine sunt cu mult mai puţin toxice decât toxina botulinică sugerează că ar fi necesare tone de toxină (altele decât toxina botulinică) pentru a realiza un „risc redus" ca arme de distrugere în masă" (1). Alte toxine sunt excluse din cauza dificultăţilor de izolare; sinteză (în general, doar sinteza chimică a toxinelor cu greutate moleculară mică este realizabilă); producere; depozitare sau diseminare.

Unele toxine se degradează rapid în mediul înconjurător; studii cu referire la reaerosolizarea toxinelor depuse pe suprafeţe au dat rezultate negative (2).

Evaluarea ameninţării cu toxine, din punct de vedere militar sau al acţiunilor teroriste trebuie realizată prin includerea în evaluarea obiectivelor pentru care se folosesc (2).

Unele toxine pot fi eficiente într-un asasinat politic dar nu pot fi eficiente pentru utilizarea pe scară largă de către forţele armate sau teroriști (4). Toxina botulinică şi Enterotoxina stafilococică B par corespunzătoare pentru a fi folosite ca arme de distrugere în masă (toxine) şi ca atare de luat în consideraţie.

1. Toxina botulinică

Toxinele botulinice (8, 9, 10) reprezintă o serie de şapte serotipuri de neurotoxine înrudite, notate de la A la G. Fiecare serotip este o proteină de aproximativ 150Kd produsă de un anume serotip al bacteriei Clostridium botulinum. Serotipurile ABE şi F sunt de obicei implicate în îmbolnăvirile umane.

Recent, au fost evidenţiate cazuri clinice produse de serotipul G. Serotipurile C şi D sunt produse în prezent de bacteriofagii care infectează C. botulinum, dar nu a fost raportat decât câte un singur caz pentru fiecare (1). Şi alte clostridii pot fi purtătoare şi să exprime gene pentru aceste toxine.

Toxina botulinică A, cel mai toxic serotip pentru om, (LD50 0,001 µg/kg corp parenteral) constă din două lanţuri (un lanţ greu de 97 kd şi un lanţ uşor de 53 kd) legate prin cel puţin două legături disulfidice (1). Toxina A se aerosolizează uşor (cu toate că aerosolizarea secundară este nesemnificativă), persistă pe durată de săptămâni în apa liniştită şi în hrană, dar expunerea la căldură, aciditate şi aer pe o durată mai mare de 12 ore o degradează (1). Estimările respiratorii a LD50 la om variază între 0,003 (9) la 0,07 µg/kgc (1).

Toxina botulinică acţionează pe receptorii presinaptici ai neuronilor colinergici şi împiedică secreţia acetilcolinei implicată în neurotransmitere (1).

Tulburările consecutive conduc la intoxicaţia clinică cunoscută sub numele de botulism. Perioada de incubaţie (mai lungă pentru dozele mici şi, de asemenea, mai lungă pentru calea respiratorie decât cea prin ingestie) este de 1-5 zile. Primele simptome pentru calea respiratorie sunt reprezentate de senzaţia de „dop mucos în faringe" (1) şi senzaţia de „frig fără temperatură"; următoarele simptome includ „amorţirea mentală" (1). Primul semn de intoxicaţie este de obicei oboseala muşchilor scheletici manifestată prin ptoză palpebrală, disfagie şi disartrie, midriază şi reducerea secreţiilor; mişcarea globilor oculari este încetinită, pupilele sunt uşor dilatate şi apare un uşor nistagmus. În cazurile letale, la primate, apare paralizia respiratorie, care reprezintă mecanismul de producere a morţii (1).

Diagnosticul clinic se realizează pe baza acestor semne şi simptome; rolul laboratorului este de confirmare. Prin tehnica PCR se poate evidenţia toxina botulinică A şi B, în 2,5 ore; prin tehnica ELISA în 5 ore şi în 7 zile prin testul biologic pe şoarece (1).

În prima zi după expunere se recoltează cruste nazale şi secreţii respiratorii induse pentru a se putea efectua PCR şi ELISA; serul sanguin pentru testul de neutralizare pe şoarece (1). Crustele nazale şi secreţiile sunt utile în primele trei zile, iar în cazurile de deces se recomandă recoltarea de eşantioane din splină şi ficat (1).

Tratamentul botulismului include suport ventilator pe durata mai multor săptămâni; imunoterapie pasivă cu antitoxină botulinică şi imunoterapie activă cu vaccin. Vaccinul trivalent (ABE) este recomandat în botulismul transmis pe cale digestivă; în prezent există vaccin heptavalent preparat pe cal. Seroterapia este eficientă numai în perioada latentă şi fără rezultat după constituirea simptomatologiei complete în cazurile de botulism inhalaţional (1). Vaccinarea cu vaccin pentavalent A-E este bine tolerată şi eficientă; sunt în curs de preparare noi generaţii de vaccin pentavalent (1).

2. *Enterotoxina stafilococică B* (5, 8, 11, 12)

Cu o greutate moleculară de 28 kd, este una dintre cele şapte enterotoxine (toxine intestinale produse de Staphylococcus

aureus). Este o proteină stabilă la căldură care poate fi denaturată prin fierbere prelungită şi este destul de stabilă sub formă de aerosoli (1). Produce „incapacitate – cu o DL50 prin inhalaţie de 27 µg/kgc dar şi cu DL50 de numai 0,0004 µg/kgc.

Enterotoxina stafilococică B pătrunde în organism de obicei pe cale digestivă şi respiratorie, realizând două tipuri de tablouri clinice: intoxicaţie alimentară cu Enterotoxina Stafilococică B şi sindrom respirator produs de Enterotoxina Stafilococică B. Cu toate că ingestia este mai puţin ameninţătoare pe câmpul de luptă militar, în unităţi militare strict supravegheate epidemiologic, ambele căi de pătrundere în organism sunt posibile în atacurile teroriste. Enterotoxina Stafilococică B, utilizată ca o armă de distrugere în masă, se răspândeşte prin aerosoli (1).

Enterotoxina stafilococică B, acţionează ca superantigen prin legarea cu receptorii pentru antigenul celulelor T şi cu moleculele complexului major de histocompatibilitate clasa a II-a pentru a activa receptorii sistemului imun. Urmează o expansiune policlonală a celulelor limfocitare T neobişnuit de viguroasă şi o masivă secreţie de cytokine care include nu numai histamina şi leukotrienele (responsabile pentru răspunsul intestinal) dar şi interferonul gama, interleukina 6 şi tumor necrosis factor alfa (responsabili pentru manifestările sistemice).

Enterotoxina stafilococică B produsă de S. aureus la vaci în hrana bogată în proteine şi de pe pielea umană, gură şi nas, este de obicei incriminată în intoxicaţia alimentară cu Enterotoxină Stafilococică B (1). Producerea toxinei poate apărea la o temperatură mai mare de 4°C dar este optimă la 21-27°C. Se manifestă clinic prin dureri abdominale sub formă de crampe, diaree nesanghinolentă, uneori cefalee şi febră, apărute brusc la 2-8 ore după ingestie care de obicei se atenuează în decurs de 12 ore (1). Inhalarea sub formă de aerosoli a enterotoxinei stafilococice B produce sindromul respirator manifestat prin: febră, frisoane, cefalee, mialgii, tuse neproductivă, dispnee şi durere retrosternală. Ingerarea accidentală a toxinei poate produce greaţă şi vomă, iar contactul ocular poate induce infecţie conjunctivală. Febra 39-41°C poate dura până la 5 zile, iar tusea până la 4 săptămâni. Decesul în cazurile inhalaţionale este determinat de edemul pulmonar (1). În intoxicaţia alimentară cu Enterotoxină Stafilo-

cocică B, debutul în mai puţin de 12 ore de la ingestie cu simptome predominant gastrointestinale, febră şi cefalee, cu simptome respiratorii, în sindromul respirator produs de Enterotoxina stafilococică B, ajută diagnosticul clinic, sprijinit şi de suferinţa clinică severă dar cu relativ puţine decese.

Secreţiile nazale în primele 18-24 ore, serul sanghin în convalescenţă după prima săptămână, eşantioane de scaun şi în cazurile de deces specimene din plămâni şi rinichi pot confirma diagnosticul prin tehnicile ELISA şi PCR. Nu există mijloace de profilaxie efectivă, iar după expunere tratamentul este suportiv (1).

3. *Ricinul*

Ricinul este o glicoproteină globulară cu greutatea moleculară de 66 kd care lezează membrana celulară. Este compusă dintr-un lanţ A şi unul B legate printr-o legătură disulfidică conţinută în seminţele de Ricinus Comunis (5,8,13). Din cauză că toxina, care este termostabilă, reprezintă doar 1-5% din greutatea seminţelor, producţia de ricin se obţine din amestec. Lanţul A este lanţul activ şi se leagă cu subunitatea 28S a ribozomilor gazdei şi prin aceasta împiedică sinteza proteinelor (1).

Ricinul are o mare variaţie în ceea ce priveşte toxicitatea faţă de specii diferite: găinile şi broasca sunt mai puţin sensibile, iar calul e mult mai sensibil. Toxicitatea ricinului variază şi în legătură cu calea prin care a pătruns în organism: de la DL50 3-5 µg/kgc pe cale respiratorie, 5 µg/kgc pe cale intravenoasă, la 20.000 µg/kgc (20 mg/kgc) prin ingestie. Ricinul pare că se absoarbe greu din tractusul gastrointestinal.

În intoxicaţia cu ricin, calea de pătrundere are o importanţă majoră în constituirea tabloului clinic.

Ingestia de ricin determină manifestări clinice severe, unele cazuri fiind caracterizate clinic prin: greaţă, vărsături, dureri abdominale, urmate de vărsături şi hemoragii anale. Anuria, crampele, midriaza, febra, setea, durerile faringiene, cefaleea şi şocul preced moartea, care apare de obicei după a doua zi.

Nu este cunoscut mecanismul prin care tulburarea sintezei proteinelor produce lezarea membranei celulare, necroza, hemoragia şi manifestările clinice caracteristice pentru fiecare dintre căile de pătrundere a toxinei în organism (1).

Expunerea parenterală produce necroză în ganglionii locali şi regionali, hemoragie gastrointestinală, necroză hepatică, nefrită, splenită şi coagulare diseminată intravasculară.

Într-un caz de intoxicaţie cu ricin şi deces, moartea a survenit după a treia zi de la debut cu anurie, hematemeză şi bloc cardiac de gradul III. Aparatul respirator poate fi afectat doar secundar (1).

Expunerea respiratorie prin inhalarea de aerosoli produce, după o perioadă de latenţă de 8-24 ore (în funcţie de doză), febră, dispnee, tuse progresivă, greţuri, urmate de hipotermie, cianoză, pneumonie necrozantă difuză însoţită de edem pulmonar acut (1).

Manifestările clinice servesc doar pentru emiterea suspiciunii; laboratorul confirmă diagnosticul de intoxicaţie cu ricin prin tehnicile ELISA şi PCR; începând cu a 6-a zi apar în urină metaboliţi care pot fi detectaţi (1). Profilaxia specifică este realizabilă cu un preparat din lanţul A tratat cu formol (1).

Terapia suportivă rămâne cea mai importantă măsură terapeutică după expunere.

4. T2 Micotoxinele

T2 micotoxina este una dintre mycotoxinele trichothecene, toxine fungice din care mai fac parte: ninolenol, deoxyninolenol, HT2, monoacetoxyscirpenol, diacetoxyscirpenol, nevincarin A, roridin A şi satratoxin H. T2 mycotoxina este acuzată că reprezintă componenta activă a „yellow rain" („ploaia galbenă") utilizată în Laos în anul 1960 (dovezile definitive lipsesc) (1).

T2 mycotoxina este o toxină cu greutate moleculară mică – 467 d care produce leziuni ale membranei celulare (1).

Administrată parenteral DL50 este în jur de 1200 µg/kgc (1,2 mg/kgc) şi o clasează printre cele mai puţin potente toxine dar toxicitatea T2 mycotoxinei sporeşte de 10-50 ori dacă toxina este inhalată (1). T2 mycotoxina se poate produce uşor în cantităţi mari şi de asemenea se aerosolizează uşor. Este foarte stabilă în mediul înconjurător, chiar autoclavarea este ineficientă pentru a o inactiva; doar căldura la 900°F timp de 10' sau 30' la 500°F o poate inactiva (1). Hypocloritul de Na 3-5% este activ pe T2 mycotoxină (1).

T2 mycotoxina este un compus cytotoxic care creşte lipioperoxidarea în membrana plasmatică; inhibă transportul electronilor (protonilor) în mitocondrii şi inhibă sinteza proteinei RNA în ribozomi (1).

Consecinţele clinice sunt acute pe termen scurt şi pe termen lung. Acţiunea acută a T2 mycotoxinei produce în primul rând leziuni locale şi sunt asociate cu calea de transmitere: expunerea ochilor se manifestă prin leziuni corneene; ingestia induce leziuni la nivelul superior al tractusului gastro-intestinal. Mycotoxinele trichothecene fac parte dintre toxinele care acţionează asupra dermei. Expunerea dermei produce leziuni de necroză cutanată şi inflamaţie care evoluează două săptămâni (1).

Cea mai bine cunoscută manifestare cronică este intoxicaţia alimentară „aleukia toxicosis", o intoxicaţie asociată cu consumul de grâne contaminate (1); mycotoxinele sunt asociate fără echivoc cu ergotismul şi cancerul primar de ficat (1).

Diagnosticul clinic al utilizării T2 ca armă de distrugere în masă este asigurat de apariţia semnelor şi simptomelor tipice în locuri cu smok colorat (ploaie galbenă) fatalitate mare şi moartea animalelor de diferite specii. Diagnosticul de laborator se poate asigura numai în laboratoare de tehnicitate înaltă: cromatografie în strat subţire, cromatografie gazoasă, spectrometrie de masă. Vaccinul şi pretratamentul lipseşte; tratamentul este suportiv asociat cu corticosteroizi.

D. Toxinele, arme biologice sau arme chimice? Asemănări şi deosebiri

Toxinele, arme biologice sau arme chimice? (1) Răspunsul la această întrebare este grevat de faptul că toxinele, compuşi chimici, sunt produse de organisme biologice vii şi posedă caracteristici atât de la armele biologice, cât şi de la armele chimice (1). În această situaţie, de ce toxinele sunt clasificate aproape întotdeauna împreună, sau ca agenţi ai armelor biologice? (1).

În mod cert, o cale naturală şi eficientă de a organiza cercetarea asupra toxinelor este de a organiza dotările pentru cercetare asupra toxinelor împreună cu laboratoarele de bacteriologie capabile să ofere toxinele necesare (1). Rezultatul colaborării în domeniul cercetării comune, bacteriologică, virusologică, micologică şi toxicologică asigură asocierea continuă a cercetării toxinelor şi agenţilor biologici cu învăţământul şi literatura (1).

Toxinele, produse ale agenţilor biologici, pot fi cunoscute, studiate şi înţelese cel mai bine dacă se abordează aşa cum există în mediul natural „împreună".

Această asociere s-a extins în domeniul armelor, demilitarizării, inspecţiei şi elaborării tratatelor (1). Convenţia asupra armelor biologice şi toxinelor (BTWC) frecvent cunoscută ca, Convenţia armelor biologice, se ocupă atât de toxine cât şi de organismul viu care le produce (1). Mai mult, aplicaţiile practice ale manipulărilor genetice au creat climatul favorabil de cercetare şi dezvoltare, pentru o strânsă cooperare între microbiologi, toxicologi şi ingineri geneticieni (1).

Nu este deloc greşit în a se lua în considerare şi a clasifica toxinele împreună cu organismele vii care le produc (1).

Asocierea între organismele vii şi toxine este adesea utilizată pentru a sublinia că toxinele sunt un subgrup al armelor biologice (1), dar denumirea completă a Convenţiei armelor biologice şi toxinelor este: Convenţia asupra Prohibiţiei dezvoltării, Producţiei şi Stocării Armelor Biologice şi Toxinelor (1). Articolul I al Convenţiei interzice producţia, stocarea sau alte motive de achiziţie sau deţinere a agenţilor microbieni, altor agenţi biologici sau toxine dacă originea sau metoda de producţie, tipurile şi cantităţile nu au justificare pentru scopuri profilactice, protective sau alte scopuri de pace (14).

Denumirea de toxine nu este utilizată pentru a desemna agenţi ai armelor biologice ci mai degrabă pentru referirea la o categorie distinctă de agenţi (1).

Definiţia toxicelor chimice include toate substanţele chimice, fără deosebire de originea lor şi de metodele de producţie (15). Lista include două toxine: saxitoxina şi ricinul (16).

Tratatele internaţionale actuale, nu consideră toxinele ca o subdiviziune a agenţilor armelor biologice iar în ultimii treizeci de ani s-a susţinut clasificarea toxinelor ca toxice chimice (1).

Victimele atacurilor cu toxine sunt puţin interesate cărui grup de agenţi aparţine toxina implicată; victimele doresc în primul rând să fie bine protejate şi tratate. Această evaluare poate însă direcţiona greşit clasificarea pentru cercetare, dezvoltare şi control.

O cale pentru a aduce clarificări în acest controversat domeniu este aceea de a prezenta într-un tabel sintetic date caracteristice pentru Armele chimice, Toxine şi Armele biologice din care ar reieşi mult mai pregnant în evidenţă asemănările şi deosebirile (tabelul 1).

Tabelul 1

Date sintetice (comparative) între: Armele Chimice, Toxine şi Armele biologice (1)

Caracteristici	Arme chimice	Toxine	Arme biologice
Sursă	Izolare sinteză	Izolare sinteză[f]	Izolare (cultură)
Folosire legitimă	Da, pentru multe	Da, pentru unele	Cele mai multe nu
Producţie	Pe scară largă/mică	Pe scară largă/mică	Pe scară largă/mică
Toxicitate[b]	In general mare	In general foarte mare	In general mare
Măsurarea toxicităţii	LD50 LCt50	LD50	Doza infectivă
Viu, în viaţă (alive)	Nu	Nu	Da
Forma fizică[c]	SLV Soln Aer[g]	Aerosoli de obicei	Aerosoli de obicei
Volatilitatea	Variabilă	Absentă	Absentă
Persistenţa[d]	Variaţii mari	Variaţii mari	Variaţii mari
Miros	La multe dar nu pentru toate	De obicei nemirositoare	De obicei nemirositoare
Calea de intrare în organism	Toate căile (variate)	De obicei inhalaţia	De obicei inhalaţia
Penetraţia cutanată	Adesea semnificativă	Mai ales pentru T2	De obicei nu
Replicarea la gazdă	Nu	Nu	Da
Răspuns imun	Da, pentru unele	Da, pentru unele	Da, pentru multe
Interval fără simptome	Perioadă de latenţă[h]	Perioadă de latenţă[h]	Incubaţie[h]
Infectivitate pentru alţii	Niciuna	Niciuna	Da, în unele cazuri
Risc pentru alţii	Off-gussing, contact	Contact (risc scăzut redus)	Mare pentru 2 agenţi
Decontaminare[e]	Indepărtare fizică	Indepărtare fizică	Indepărtare fizică
Izolare	Nu după decontaminare	Nu	Da, pentru unele
Manifestări clinice			
Prodrome	La unele	La unele	Comun
Febră	De obicei nu	De obicei nu	Comun
Rash	Nu	Nu	Frecvent
Vezicule	Numai muştar	Numai T2	In unele cazuri
Modificări pupilare	In două grupuri	In botulism	De obicei nu
Dispnee	Adesea	Adesea	Adesea
Neuromusculare	In două grupuri	In botulism	De obicei nu
Evaluare	ASBESTOS[i]	ASBESTOS[i]	ARTERIOLES[i]
Terapie			
Preexpunere	PBJ pentru Soman	Toxoid/botulism	Vaccin (unele)
Postexpunere	Antidot	Antitoxine (seruri anti)	Antibiotice/antivirale
Activităţi salvatoare de viaţă	Local şi la spital	Spital	Spital

a. Folosire la scară mică astfel ca pentru omucidere, sinucidere şi asasinate sunt excluse; b. Se suprapune peste două categorii; c. Pentru diseminare; d. În mediul înconjurător; e. De obicei mai critic pentru muştarul şi agenţii nervoşi lichizi decât pentru toxine şi arme biologice; f. Numai toxine cu greutate moleculară mică; g. S = solial; L = lichid; V = vapor; G = gaz; Soln = soluţie; Aer = aerosol (din solid sau lichid); h. Nume diferite pentru acelaşi proces; suprapunere considerabilă ca durată; i. Acronime pentru evaluare; vezi textul; j. Priolostigmine bromide

Cu toate eforturile făcute, asemănările şi diferenţele între toxine, armele chimice şi armele biologice sunt greu de sistematizat şi, de asemenea, este greu de a se realiza o clasificare a toxinelor pe baza unor delimitări bine stabilite între armele chimice sau biologice. Din punct de vedere clinic acest fapt are consecinţe importante care pot genera măsuri terapeutice inadecvate rezultate din apartenenţa bivalentă a toxinelor, atât la armele chimice, cât şi la cele biologice.

E. Concluzii

1. Toxinele sunt compuşi chimici toxici sintetizaţi în natură de organisme vii, clasificabile pe baza: greutăţii moleculare, surselor, ţintelor preferate în organismul uman, mecanismul de acţiune (1),
2. Toxinele includ cele mai puternice otrăvuri de pe planetă. Deoarece consideraţii de producţie le transformă în arme, livrarea, stabilitatea în mediul înconjurător şi manifestările gazdei impun limite practice pentru uzul toxinelor ca arme de distrugere în masă (1).
3. Toxina Botulinică cu 7 serotipuri (tipul A cel mai toxic pentru om) şi Enterotoxina stafilococică B, o toxină care produce mai ales îmbolnăviri, foarte rar decese, (în special la copii) sunt două toxine ameninţătoare pe câmpul de luptă şi în bioterorism (1). Ricinul şi trichothecene mycotoxins, inclusiv T2 mycotoxin, provoacă mai puţină teamă dar au un potenţial ameninţător important (1).
4. Toxina botulinică este o neurotoxină; Ricinul şi micotoxinale inclusiv T2 mycotoxina sunt proteine care lezează membrana celulară, iar enterotoxina stafilococică este un superantigen capabil să inducă o activare masivă nespecifică a sistemului imun (1). Manifestările clinice (intoxicaţiile) care apar după expunerea la şi absorbţia (de obicei prin inhalaţie) a acestor agenţi demonstrează capacitatea de a produce tulburări fiziopatologice majore (1).
5. Datorită naturii hibride a toxinelor acestea au fost considerate când arme chimice, când arme biologice.
6. Caracteristicile generale ale toxinelor par să sublinieze atât similarităţi cu organismele vii, cât şi diferenţe faţă de armele

chimice. Examinarea celor trei grupe (arme chimice, toxine, arme biologice) (tabelul 1) pe baza unui număr de caracteristici scoate în evidenţă similarităţi şi diferenţe între toxine, armele chimice şi biologice, neconvenţionale şi nenucleare din categoria armelor de distrugere în masă (1).

7. Pentru perspectiva dezvoltării, cercetării, încheierii de tratate etc. toxinele şi armele biologice pot fi abordate împreună, dar pentru învăţământul medical, evaluarea cazuisticii, există un avantaj mare în asimilarea tehnicilor pe baza caracteristicilor fizico-chimice ale acestor otrăvuri care nu sunt vii, nu se multiplică şi nu sunt transmisibile (1).

BIBLIOGRAFIE

1. **LIC James M Madsen, MD, MPH, MC-PS, SUA** – Toxins as Weapons of Mass Destruction Clinics in Laboratory Medicine, vol 21 Number 3 September 2001, p. 593-605.
2. **Franz DR** – Defense against toxin weapons. In Sidell FR, Takafugi ET, Franz DR, (eds) Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare (Textbook of Military Medicine Part I) Washington DC, Borden Institute, 1997, pp. 603-619.
3. **L Păun, E Toma** – Diarei acute infecţioase, Ed. Med. Bucureşti, 1980.
4. **Zilliuskas R** – Assesing the threat of bioterrorism; Congresssional testimony by Raymond Ziliuskas, October 20, 1999, US, House of Representatives. http://www.house.gov/reform/ns/press/test3.htm
5. Department o the Army NATO Handbook on the Medical of NBS.
6. **Kortepater MG, Parker GW** – Potential biological Weapons threats. Emerg. Infect. Dis 5: 523-527, 1999.
7. **Simon JD** – Biological Terrorism Preparing to Meet the Threat JAMA 278: 428-430, 1997.
8. **Franz DR, Jahrling PB, Frlelander AM** – Clinical Recognition and management of patients exposed to biological warfare agents JAMA 278:399-411, 1997.
9. **Middlebrook JL, Franz DR** – Botulinum toxins. In Sidell FR, Takafugi ET, Franz DR, (eds) Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare (Textbook of Military Medicine Part I) Washington DC, Borden Institute 1997, pp. 643-654.
10. University of Vermont Safety Information Resources, Inc. Toxicology report Botulinum toxin A, 2000, http://hazard.com/msds/tox/blq34/q422.html
11. **Ulrich RG, Sidell S, Taylor TJ et al** – Staphylococcal enterotoxin B and related pyogenic toxins. In Sidell FR, Takafugi ET, Franz DR, (eds) Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare (Textbook of Military Medicine, Part I) Washington DC, Borden Institute 1997, pp. 621-630.
12. University of Vermont: Vermont Safety Information Resources, Inc. Toxicology Report, Staphylococcal Enterotoxin B, 2000, http://hazard.com/msds/tox/blq137/q256.html
13. University of Vermont Safety Information Resources, Inc. Toxicology Report, Ricin, 2000, http://hazard.com/msds/tox/blq124/q822.html
14. Convention on the prohibition of the Development, Production and Stock filing of Bacteriological (biological) and toxin weapons and on their Distruction. Federation of American Scientist, 2000, http://www.fas.org/nuke/control/bwc/text/bwc.htm
15. Chemical Weapons Convention Tests of the Chemical Weapons Convention Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons, 2000. http://www.opcw.nl/posthome.htm
16. Chemical Weapons Convention, Schedule 1: A List of the Schedule 1 Chemicals. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons, 2000. http://www.opcw.nl/cwc/schedule.htm
17. Chemical and Biological Weapons Chronology. Federation of American Scientist, 2000. http://www.opcw.nl/cwc/schedule.htm

Bioregulatorii, arme biologice

Delimitarea noţiunii

Bioregulatorii sunt compuşi biologici naturali care reglează diverse procese celulare în organismele vii; sunt produşi de organismele vii în cantităţi mici şi asigură homeostazia organismelor care le produc; au structuri diverse şi intervin asupra unei game largi de procese fiziologice: tonusul bronhiilor şi al vaselor, contracţia musculară, frecvenţa pulsului, presiunea sanghină, temperatura şi răspunsul imun (1).

În concentraţii mari, modificaţi ca structură şi mod de acţiune, bioregulatorii devin nocivi, provoacă tulburări în funcţionarea multor organe şi sisteme, caracteristici care le-au sporit potenţialul de ameninţare şi i-au acreditat să fie utilizaţi pentru scopuri de bioterorism şi obiective militare tactice (1).

În tabelul 1 este prezentată clasificarea bioregulatorilor pe grupe şi manifestările clinice induse (1).

1. Cytokinele

Cytokinele, polipeptide sau glicoproteine cu o greutate moleculară de 30 kd, sunt produse de multe tipuri de celule, inclusiv monocite, macrofage şi limfocite activate, celule endoteliale, celule mezoteliale, mezenchimale, celule ale muşchilor netezi, osteoblaste şi fibroblaste (1). Deşi sunt sintetizate în cantităţi mici, produc efecte în manieră autocrină şi paracrină, ca urmarea activării celulare (1). Dacă sunt elaborate în cantităţi suficiente ca să poată pătrunde în circulaţie, produc efecte sistemice, după modelul endocrin (1). Cytokinele secretate se fixează pe receptorii de mare afinitate de pe celulele sensibile, în acest fel activează transducţia şi transcripţia şi induc un pattern (1) alterat al expresiei genelor în celulele care răspund (1).

Efectele funcţionale ale fiecărei cytokine variază în funcţie de natura cytokinei sintetizate; celulele care răspund; timpul de secreţie

Tabelul 1
Bioregulatori

Grupa	Agentul (bioregulatorul)	Manifestările clinice induse
A. Cytokine	IL-1, TNF-α	Febră, oboseală, letargie, anorexie, caşexie, disfuncţie miocardică, insuficienţă cardiacă
	IL-6	Febră şi progresie către şoc
	IL-18	Febră şi inflamaţie
	IFNγ	Febră, frisoane, anorexie, caşexie, oboseală, greaţă, vomă şi leucopenie
B. Eicosanoizi	PGD2, LTC4, LTD4, LTE4	Bronhospasm, hipersecreţie de mucus bronşic şi eozinofilie pulmonară
	LTB4	Neutrofilie
C. Neurotransmiţători şi hormoni	Catecholamine	Conştient, dispoziţie modificată, anxietate, hipertensiune, tahicardie şi disfuncţie sexuală
	Aminoacizi	Tulburări ale capacităţii de a învăţa, memoriei, percepţiei, sensibilitate la durere
	Neuropeptide	Tulburări ale percepţiei şi de sensibilitate
	Insulina	Hipoglicemie
D. Proteaze plasmatice	Kalikreină, Bradikinină	Hipotensiune, bronhospasm şi hipersecreţie de mucus bronhial
	Factori tisulari, Trombină	Coagulare diseminată intravas-culară şi tromboze arteriale

IL = interleukină; TNF = factorul de necroză tumorală; IFN = interferon; PGD = prostaglandina D; LTC = leucotriena C; LTD = leucotriena D; LTE = leucotriena E; LTB = leucotriena B.

al cytokinei; şi concentraţia cytokinei la nivelul ţintei. În general, celulele ţintă răspund prin creşterea sau descreşterea proliferării şi sunt stimulate să secrete cytokine noi sau alte biomolecule (2, 3).

Există mai multe categorii de cytokine: Factorii de dezvoltare (Growth factors: plachetar, epidermal, transforming growth factor, modulate cell proliferation), în timp ce cytokinele proinflamatorii: factorul de necroză tumorală α (TNF α), interleukina 1 β (IL-1β), IL-18 şi interferonul γ (IFN-γ) reprezintă componentele care iniţiază prima fază a inflamaţiei (2). Prin contrast chemokinele: IL-8, proteina 1 chemoatractantă monocitară, mobilizează celulele sanghine (neutrofilele şi monocytele) la locul inflamaţiilor, în timp ce alte cytokine ca: IL-2, IL-4, IL-10 modulează funcţia limfocitară (3).

Este de notat că interleukinele reprezintă o familie mare de cytokine care, la început, s-a considerat că sunt secretate de celulele hematopoetice şi acţionează în primul rând pe leucocite, definiţie care s-a dovedit în timp că nu este corectă (1).

Numai câteva cytokine sunt considerate că pot avea potenţial semnificativ pentru bioterorism (1). Printre acestea sunt: bioregulatorii de primă fază şi pirogenii endogeni: TNF-β, IL-1, IL-6, IL-18 şi IFN-γ (4, 5, 6) şi chemochina IL-8 (7, 8). Mai mult, LTD4 are o abilitate deosebită în a recruta eozinofilele în plămân (17); ea însăşi asigură o sursă a sintezei de leucotriene (17). Între prostanoizi, Prostaglandina D2 (PGD2) este acreditată cu semnificaţie clinică din cauză că aceasta evocă hipersensibilitate bronşică şi vasodilataţie (2, 18).

Indiferent de modul lor de acţiune cytokinele proinflamatorii sunt, împreună, capabile să producă boli serioase la om şi animal (în experiment). TNF-α, IL-1 şi IFN-γ s-au dovedit a fi mediatori ai infecţiilor sistemice, şocului septic, sindromului respirator al adultului, sindromul pulmonar letal produs de Hantavirus (9, 10, 11); mai mult, în unele studii s-au obţinut rezultate care susţin că aceste cytokine şi IL-6 sunt pirogeni endogeni potenţi care pot acţiona sinergic (2, 4, 5, 6, 11).

Cu toate că, fiziopatologia febrei induse de cytokinele proinflamatorii este complexă, secreţia de IL-6 şi prostaglandina E2 în creier pare să reprezinte o condiţie necesară (5,11); IL-6 pare să joace un rol important în producerea deteriorării cerebrale la bolnavii cu accident cerebral ischemic (12). În final, cytokinele par să joace un rol major în a media evenimentele metabolice asociate cu caşexia, proteoliza musculară şi balanţa negativă de azot asociată cu sepsisul (4).

2. *Eicosanoizii*

În celulele activate membranele lipidice sunt remodelate rapid pentru a produce mediatori lipizi activi biologic (1). Unii dintre aceşti mediatori sunt metaboliţi ai: acidului arahidonic, ai acidului gras polinesaturat la carbonul 20 care este component integral al membranei fosfolipidice. Aceşti metaboliţi sunt denumiţi eicosanoizi. După eliberarea acidului arahidonic din membrana

fosfolipidică prin acţiunea fosfolipazei (fosfolipaza A2) se sintetizează două clase importante de eicosanoizi (1):

a. Leucotrienii (leucotrienele) şi prostanoizii. Aceşti compuşi pot fi sintetizaţi în plămâni, piele şi alte organe (1). Din punctul de vedere al bioterorismului, cel mai important organ este plămânul în care sunt sintetizaţi eicosanoizii de către macrofagele alveolare, eozinofile şi fibroblaste (13, 14).
b. Eicosanoizii au o activitate patentă biologic care este considerată de importanţă primordială în astm (14, 15, 16).

Leucotrienele B (LTB4) sunt un chemoatractant pentru leucocite, induc agregarea leucocitară şi aderenţa la endoteliul vascular (1). În contrast, sulfidopeptidele leucotriene (LTC4, LTD4 şi LTE4) sunt bronhoconstrictori patenţi care, de asemenea, induc secreţie mucoasă pe căile aeriene şi cresc permeabilitatea vasculară (1).

3. *Neurotransmiţătorii şi hormonii*

Neurotransmiţătorii sunt molecule de mesageri chimici folosite de neuroni pentru a comunica unii cu alţii şi cu celulele efectoare (1). Acţiunea lor se desfăşoară:

a. local pe nervii adiacenţi sau celule efectoare în manieră paracrină
b. intră în circulaţie şi acţionează asupra celulelor „îndepărtate" în manieră hormonală.

Neurotransmiţătorii secretaţi de veziculele presinaptice, acţionează pe receptorii postsinaptici, deschizând canalele ionilor (19). Neurotransmiţătorii excitanţi induc depolarizarea în timp ce potenţialul inhibitor postsinaptic rezultă din hiperpolarizarea sau stabilizarea potenţialului de membrană postsinaptic.

Există mai multe clase de neurotransmiţători: amine biogenice inclusiv cathecolamine şi serotonina; aminoacizi neurotransmiţători: glutamaţi, aspartatul, glicina; acidul γ aminobutiric; şi neuropeptide (care sunt clivate din proteine precursoare): neuropeptida y; opioizii; tachykinine; substanţa P.

Catecholaminele (epinefrina, norepinefrina, serotonina şi dopamina) au un rol esenţial în modularea stării de conştienţă, stare sufletească, dispoziţie, anxietate, motivaţie, comportament reproductiv, direcţionarea atenţiei, presiunii sanghine, frecvenţa pulsului şi secreţia hormonilor (20). Importanţa acestor compuşi

pentru homeostazia neurologică a fost ilustrată în boala Parkinson în care există depleţie dopaminică, în corpul striat, ca o consecinţă a degenerării neuronilor dopaminergici din substanţa neagră (21).

Printre aminoacizii neurotransmiţători glutamatul şi aspartantul sunt neuroexcitatori, în timp ce acidul γ aminobutiric este inhibitor al neurotransmiţătorilor. Aceşti bioregulatori susţin efortul de studiu, memoria şi dezvoltarea neurală şi sunt implicaţi în fiziopatologia demenţei şi alcoolismului cronic (22, 23).

Neuropeptidele au, de asemenea, o multitudine de funcţii care sunt considerate importante în medierea cunoaşterii, sensibilităţii şi controlul comportamentului sexual (1, 24).

Din punctul de vedere al bioterorismului sunt luate în considerare doar epinefrina şi insulina. Secreţia de epinefrină are influenţă asupra sistemului cardiovascular: stimulează frecvenţa pulsului, creşte volumul ventricular pe bătaie şi rezistenţa vasculară periferică, deschide canalele de Na+ în nodulul sinoatrial (19). Influenţa sa clinică este importantă în feocromocitom care produce hipertensiune proximală, aritmie ventriculară şi cardiopatie (2). Insulina intră în celulă prin transportorii de glucoză, prin acţiunea pe receptorii membranei plasmatice stimulează sinteza de glicogen, inhibă fosforilarea glicogenului şi amplifică folosirea glucozei, respectiv induce hipoglicemia (1).

4. *Proteazele plasmatice*

a. *Proteazele plasmatice* sunt enzime care afectează interrelaţiile sistemelor kinină-coagulare, sunt singurele peptide considerate a avea un rol pertinent în contextul bioterorismului (1). Kalicreinele sunt proteaze specifice în sistemul kininic care generează (produc) peptide vasoactive din proteinele plasmatice denumite kininogeni (1). Activarea factorului XII al cascadei de coagulare converteşte prekalicreina plasmatică în kalicreină activă care, la rândul său, clivează molecula de kininogen cu greutate moleculară mare în nonapeptidă potent vasoactivă.
b. *Kininogenii* (1). Kininele, ca bradikinina, acţionează prin proteina G cuplată cu receptorii B_1 şi B_2 şi induce bronhoconstricţia, dilataţia musculară şi hipotensiunea, creşterea permeabilităţii vasculare, activitatea chemoatractantă şi durerea (a).

Cascada coagulării cuprinde o serie de proteine care, odată activate, generează o fibrină trombin-mediată, cheagul de fibrină, sau disoluţia sa ulterioară. Una dintre aceste proteine, factor tisular, este receptorul celular glicoproteic de suprafaţă pentru proteaza serică, factorul VII care iniţiază şi propagă activarea cascadei de coagulare prin mecanisme extrinseci şi, de asemenea, este exprimat în celulele maligne. Plăcile arteriosclerotice conţin factor tisular cu activitate procoagulantă şi în caz de „ruptură – poate produce tromboză. Factorul tisular poate juca un rol cheie în patogenia mai multor dezordini sistemice, inclusiv angina nestabilă, infarctul de miocard, diseminarea coagulată intravasculară şi metastazele tumorale (1).

5. *De ce bioregulatorii induc ameninţarea teroristă?*

a. Factorul secret (clandestin)

La prima vedere, bioregulatorii nu par a fi agenţi convenabili pentru acte de bioterorism, în special când sunt comparaţi cu ameninţătoarea alternativă a microorganismelor cu patogenitate înaltă (bacteriile şi virusurile), toxinele microbiene, ale plantelor sau de origine animală (25).

Există însă suficiente argumente pentru a considera bioregulatorii ca ameninţări importante atât pentru personalul militar cât şi pentru populaţia civilă (1). Din cauză că bioregulatorii sunt produşi naturali şi din cauză că manifestările clinice sunt de mică intensitate, aceştia (bioregulatorii) au posibilitatea de a produce leziuni serioase sau moartea, fără a putea fi suspectat un atac terorist. De asemenea, dată fiind diversitatea posibililor agenţi bioregulatori, care pot fi folosiţi ca să producă teroare în populaţia civilă detecţia lor în mediul înconjurător şi la persoanele expuse reprezintă o *încercare descurajantă* (1).

Pentru raţiuni similare, mulţi agenţi nu sunt incluşi în listele cu standarde militare de ameninţare şi nu există vaccinuri pentru vaccinarea militarilor sau a populaţiei civile asemănătoare acelora produse pentru microbi (1). Oricum, în clinicile bine dotate există antidoturi pentru neutralizare sau diminuarea tulburărilor produse de aceşti agenţi. În tabelul 2 sunt înscrise avantajele potenţiale şi limitările bioregulatorilor ca instrumente ale terorii (1).

b. Rapiditatea de acţiune

Capacitatea agenţilor bioregulatori de a produce tulburări biologice în ore sau minute după administrarea parenterală este o altă cauză de îngrijorare (nelinişte) întrucât această particularitate poate fi exploatată în mod ilegal pentru a produce asasinate politice. Dozele mari (suprafarmacologice) de epinefrină pot produce spasm coronarian şi aritmie cardiacă, hemoragie cerebrală (1). Pentru fiecare dintre bioregulatori se pot contura tulburări sau asocieri de tulburări complexe dacă se recurge la cocktail-uri de bioregulatori (1).

c. Potenţialul de răspândire masivă a efectelor

Bioregulatorii au potenţial să producă un număr enorm de cazuri în populaţia civilă. Agenţii tradiţionali ai armelor biologice: Bacillus anthracis, Yersinia pestis sau virusurile pox au potenţial replicativ şi pot fi răspândiţi sub formă de aerosoli. Cu toate că tractusul respirator are un potenţial larg de expunere la absorbţia moleculelor bioregulatorilor, expunerea prin inhalaţie nu este o cale favorabilă pentru absorbţia multor bioregulatori care pot fi răspândiţi mult mai eficient persoanelor susceptibile pe cale orală (ingestia hranei contaminate cu bioregulatori peptide preparate prin inginerie genetică).

Existenţa obstacolelor în diseminarea bioregulatorilor este o realitate dar şi posibilitatea de a le prepara pentru a fi administrate pe cale orală este o alternativă; metodologia pentru atingerea acestor obiective este în curs de codificare şi unele rezultate au fost deja

Tabelul 2

Avantajele potenţiale şi limitările bioregulatorilor ca arme biologice

Avantaje	Limitări
Se pot cumpăra uşor	Costurile reprezintă o piedică majoră
Tulburările clinice sunt nespecifice (cu index scăzut de suspiciune clinică)	Dacă tulburările clinice au fost recunoscute (diagnosticate) există antidoturi
Debut rapid al acţiunii (ideal pentru asasinate)	Durată de viaţă scurtă după răspândirea în atmosferă
Nu sunt incluse pe listele standard de ameninţare militare	Mulţi bioregulatori nu au valoare strategică
Nu există antivaccinuri	Există probleme (dificultăţi) pentru transformare în arme „aerosolizare“
Potenţial pentru răspândire a tulburărilor biologice	Costul de producţie prin inginerie genetică este mare

obţinute (1). De asemenea, unii bioregulatori pot fi preparaţi şi răspândiţi eficient sub formă de aerosoli; acţiunea lor rapidă în minute sau ore – în condiţii de conspirativitate – reprezintă un avantaj major.

Obţinerea unor bioregulatori sub formă eficientă pentru a expune populaţia la acţiunea acestora este însă o activitate în desfăşurare.

Bioregulatorii dezvoltă puţine manifestări clinice care să sugereze prezenţa lor.

Datorită diversităţii şi lipsei specificităţii manifestărilor clinice naturale produse de bioregulatori, caracterizarea unui atac sau război cu bioregulatori întâmpină dificultăţi enorme (1). Această apreciere este valabilă mai ales la adresa unor cytokine care induc o simptomatologie asemănătoare gripei (TNF-α, IFN-γ, IFN-β, IL-1, IL-6 şi IL-18), simptomatologie care caracterizează manifestările sistemice bacteriene, virale şi fungice cu agenţii biologici tradiţionali implicaţi în războiul biologic. În acelaşi sens este apreciată acţiunea profund hipotensivă a kalikreinelor şi bradykininei, care necesită diagnostic diferenţial cu şocul hipovolemic, cardiogenic, infecţios etc. (1). Chiar bronhospasmul indus de eicosanoizii aerosolizaţi poate fi produs de numeroşi aeroalergeni şi iritanţi bronşici (1).

d. Uşurinţa de cumpărare şi livrare prin poştă, dar marketingul de masă este dificil!

Spre deosebire de armele (agenţii biologici) tradiţionale folosite în războiul biologic, care necesită metode riguroase de izolare, cultivare şi diseminare, bioregulatorii sunt compuşi cu structură chimică bine definită care pot fi cumpăraţi cu uşurinţă din farmacii sau de la companii de biotehnologie şi distribuitorii lor (1); aceasta înseamnă că pot fi obţinuţi uşor (1). Mai mult, aceste substanţe – cytokine, hormoni şi neurotransmiţători – sunt utilizate curent în laboratoarele de cercetare (1). Posibilitatea ca bioregulatorii să ajungă în mâinile unor criminali care să îi folosească în scopuri criminale, asasinate provoacă îngrijorare (1) cu toate că preţul acestora este considerabil (1).

e. Cantităţi de micrograme de cytokine recombinate şi anticorpii monoclonali utilizaţi pentru detecţie costă sute de dolari (1)

Aceste cheltuieli, împreună cu dificultăţile de a utiliza bioregulatorii ca arme tactice şi durata de viaţă scurtă după răspândirea

în mediul înconjurător, ar putea întârzia punerea în practică a utilizării bioregulatorilor ca şi compuşi de ales în promovarea tul- burărilor social-politice (1).

Perspective de viitor

Este evident că bioregulatorii, ca instrumente ale terorii, reprezintă un potenţial important de ameninţare pentru populaţia civilă, diplomaţi şi personalităţile guvernamentale (1).

Cu toate că în mod obişnuit nu par să pună probleme importante tactice pentru structurile militare, bioregulatorii rămân un motiv de îngrijorare pentru militari, datorită faptului că pot fi diseminaţi „acoperit" şi nu alarmează sistemele de detecţie a atacurilor şi războiului cu arme biologice. Progresele făcute în ingineria genetică oferă soluţii pentru prepararea bioregulatorilor cu efect letal (1, 2, 6). Conştientizarea publică cu privire la pericolul potenţial reprezentat de bioregulatori, supravegherea atentă de către autorităţile civile şi militare ar putea diminua pericolul datorat utilizării Bioregulatorilor ca arme biologice (1).

Aceste mijloace de apărare trebuie suplimentate cu informarea-pregătirea corpului medical pentru recunoaşterea şi tratamentul persoanelor afectate (1).

BIBLIOGRAFIE

1. **Kagan Ellot** – Bioregulators as instruments of Terror, Clinics in Laboratory Medicine, vol. 21, number 3, sept. 2001, p. 607-615.
2. **Cotran RS, Kunar V, Collins T, Robbins** – Pathologic Basis of Disease, ed. 6, Philadelphia, W.B. Saunders, 1999, pp. 1293-1357.
3. **Husband AJ, Beagley KW, McGhee JR** – Mucosal cytokines. In Ogra PL, Mesteeky J, Lamm ME et al (eds): Mucosal Immunology, ed. 2, San Diego Academic Press, 1999, pp. 541-557.
4. **Chang HR, Bistrian B** – The role of cytokines in the catabolic consequences of infection and injury. JPEN J Parenter Enteral Nutr 22:156-166, 1998.
5. **Coceanl F, Akarsu ES** – Prostaglandin E2 in the Pathogenesis of fever. An update Ann NY Acad Sci 856:76-82, 1992.
6. Zetterstrôm M, Sundgren-Andersson AK, Ostlund P et al: Delineation of the Proinflamatory Cytokine cascade in fever induction Ann NY Acad Sci 856:48-52, 1998.
7. **Hermonet G, Corre I, Llpert E** – Interleukin-8 and other agonist of Gi2 protein; Autocrine, paracrine growth factors for human hematopoetic progenitors acting in synergy with colony stimulating actors. Leuk Limphoma 38:39-48, 2000.
8. **Zellhofer HU, Schors W** – Role of interleukin-8 in neutrophil signaling. Curr Opin Hematol 7:178-182, 2000.
9. **Cheng XS, Shimokawa H, Momü H et al** – Role of hyperoxide anion in pathogenesis of cytokine induced myocardial dysfunction in dogs in vivo. Cardiovasc Res 42:651-659, 1999.

10. **Morl M, Rothman AK, Kurane I et al** – High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal Hantavirus pulmonary syndrome. J Infect Dis 78:29-34, 1997.
11. **Waage A, Steinshamm S** – Cytokine Mediators of septic infectious in the normal and granulocytopenic host. Eur J Haematol 50:243-249, 1993.
12. **Nlla N, Castillo J, Devalos A et al** – Proinflamatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. Stroke 31:2325-2329, 2000.
13. **Koyma S, Sato E, Masubuchl T et al** – Human lung fibroblasts release chemochinetic activity for monocytes constitutively. Am J Physiol 275; 1:223-230, 1998.
14. **Leff AR** – Role of Leucotrienes in bronchial hyperresponsiveness and cellular responses in airways. Torax 55 (suppl 2):S32-S37, 2000.
15. **An S, Gaetz EJ** – Lipid mediators of hypersensitivity and inflammation. In Middleton E, Elis PG, Zunginger IW et al (eds), Allergy: Principles and practice, ed. 5, St. Louis, Mosby, 1998, pp. 168-182.
16. **Henderson WR Jr** – Role of Leucotrienes in asthma. Am Allergy Asthma Immunol 72:272-278, 1994.
17. **Dlamant Z, Hilterman JT, van Rensen EL et al** – The effect of inhalated leucotrienes D4 and metacholine on sputum cell differentiation in asthma. Am J Crit Care Med 155:1247-1253, 1997.
18. **Holgate ST, Twentyman OP, Rafforty P et al** – Primary and secondary effector cells in the pathogenesis of bronchial asthma. Int Arch Allergy Asthma Immunol 82:498-506, 1987.
19. **Vander A, Sherman J, Luciano D** – Human physiology. The mechanism of body function, ed. 8, Boston McGraw Hill, 2000.
20. **Raall R, Beckman JP, Bush KW et al** – Peroxinitrite oxidation of sulfhydrils. J Biol Chem 266:4244-4250, 1991.
21. **De Girolami U, Anthony DC, Froseh MP** – The Central Nervous System. In Catran RS, Kumar J, Colins T (eds), Robbins Pathologic Basis of Diseases, ed. 6, Philadelphia WB Saunders, 1999, pp. 1293-1357.
22. **Dodd PR, Beckman AM, Davidson MS et al** – Glutamate mediated transmission of alcohol and alcoholism, Neurochem Int 37:509-533, 2000.
23. **Dodd PR, Scott HL, Westphalen RI** – Excitotoxic mechanisms in the pathogenesis of dementia. Neurochem Int 25:203-219, 1994.
24. **Anglolos A** – Neuropeptides and sexual behaviour neuroset. Biobehav Rev 26:1127-1142, 1999.
25. **Franz DR, Jahring PB, Friedlander AM et al** – Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents, JAMA 278:399-411, 1997.
26. **Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD et al** – Expression on mouse interleukin-4 by recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcome genetic resistance to mouse pox. J Virology 75:1205-1210, 2001.

Bioterorismul

A. Date generale

Armele de distrugere în masă (explozive, nucleare, chimice şi biologice) sunt definite prin „consecinţele catastrofice" pe care le produc: (morţi şi răniţi) distrugeri materiale, poluarea mediului înconjurător (chimică, nucleară biologică), dezorganizarea social-economică (inclusiv a structurilor de Sănătate Publică şi asistenţa medicală) şi inducerea „Terorismului"* (convenţional, nuclear, chimic, biologic) (1).

Bioterorismul, o componentă a terorismului, este delimitat astfel: folosirea deliberată sau ameninţarea cu folosirea agenţilor biologici (etiologici) ai bolilor infecţioase (virusuri, bacterii, paraziţi şi fungi) a toxinelor acestora, toxinelor vegetale, bioregulatorilor**) pentru a induce şi răspândi neliniştea, teama, frica, teroarea sau a intimida o persoană, un grup specific de persoane sau populaţia unei ţări în scopuri religioase, politice, ideologice, financiare sau interese personale (2, 3, 4, 5).

Bioterorismul, poate fi direcţionat de asemenea împotriva şeptelului, a rezervelor de alimente destinate oamenilor şi animalelor, a locurilor de preparare şi depozitare a hranei şi a aprovizionărilor cu apă (6, 7).

Cu excepţia virusului variolic, agenţii biologici (etiologici) ai bolilor infecţioase transmisibile care pot fi utilizaţi ca arme biologice, există în natură şi pot fi „preparaţi" pentru a fi diseminaţi (aerosolizaţi, în special) cu scopul declanşării de cazuri izolate, epidemii, pandemii (8).

Pentru a amplifica impactul asupra ţintelor alese, agenţii etiologici ai bolilor infecţioase pot suferi „transformări" prin presiune selectivă asupra reproducerii, recombinare, mutaţii genetice cu scopul de a

* Producerea efectelor psihologice de masă: neliniște, teamă, frică, teroare, consecință a efectului catastrofic indus de recurgerea la armele de distrugere în masă sau numai al amenințării cu armele biologice (2, 3).

** Compuși organici naturali ai celulelor organismelor vii care reglează diverse procese naturale (citokine, neurotransmițători, eicosanoide, hormoni, enzime proteolitice) (4)

spori: virulenţa, patogenitatea, transmisibilitatea (reducerea dozei minime infectante), diminuarea răspunsului imun la vaccinurile administrate, amplificarea rezistenţei la antibiotice (9).

Cu toate că au fost identificate şi catalogate peste 1400 de microorganisme, multe sunt inofensive, multe acţionează benefic pentru om şi numai un număr relativ mic (cca. 200) sunt patogene şi pot produce îmbolnăviri severe la persoane imunocompetente, în absenţa manipulărilor biotehnologice (8). Dintre cele 200 microorganisme patogene numai în jur de 20 pot îndeplini condiţiile pentru un potenţial agent biologic (infectivitate, virulenţă, capacitate de a-şi menţine infectivitatea şi virulenţa pe perioade de timp îndelungat şi în condiţii de mediu „ostile", uşor de produs şi convenabil din punct de vedere financiar, uşor şi eficient de răspândit; să-şi păstreze viabilitatea, infectivitatea, virulenţa, după diseminare) (9).

În ciuda acestor condiţionări (prezentate doar sintetic) recurgerea la armele biologice rămâne „soluţia preferată" de teroriştii (individuali, organizaţii teroriste şi chiar state), datorită unor particularităţi ale armelor biologice şi consecinţelor majore consecutive utilizării acestora „Bioterorismul" (10).

a. Agenţii biologici necesari preparării armelor biologice sunt larg răspândiţi în natură în laboratoarele de diagnostic şi cercetare medicală.
b. Rezultatele cercetărilor în domeniul biologiei, geneticii, epidemiologiei, microbiologiei facilitează „prepararea" armelor biologice, perfecţionarea, stocarea şi diseminarea acestora.
c. Tehnologia de preparare a armelor biologice este foarte uşor de asimilat, iar costurile sunt extrem de reduse; mijloacele de răspândire ieftine şi uşor de pus în practică.
d. Atacul cu arme biologice poate fi efectuat „acoperit" iar sesizarea evenimentului „tardivă" (după perioada de incubaţie).

B. Estimări referitoare la consecinţele unui atac ipotetic cu arme biologice asupra populaţiei civile

În anul 1970 au fost publicate (11) estimările „Grupului de consultanţi al Organizaţiei Mondiale de Sănătate OMS" cu privire la consecinţele unui atac cu arme biologice (50 kg. de agent biologic

răspândit din avion asupra unui oraş cu o populaţie de 500.000 de locuitori) (tabelul 1).

În anul 1997 s-au publicat date în legătură cu costurile estimate în cazul unui atac cu aerosoli de Bruceloză asupra unui oraş de 100.000 de locuitori: 447 milioane de dolari SUA şi cu aerosoli de Antrax: 20 miliarde de dolari SUA (12).

În anul 2001 au fost publicate rezultatele unui model matematic privind evoluţia epidemică a variolei după răspândirea deliberată a virusului variolic, presupunând infectarea iniţială a 100 persoane şi a altor 3 persoane pentru fiecare „persoană infecţioasă" (13). Prin aplicarea „carantinei" s-ar putea întrerupe transmiterea bolii, dar ar fi necesar să se izoleze zilnic cel puţin 50% dintre cei care prezintă simptome. Vaccinarea ar putea duce la întreruperea epidemiei după 365 zile, de la răspândirea iniţială a virusului. Combinarea vaccinării cu carantina ar putea întrerupe epidemia numai dacă procentul de contacţi în carantină ar fi de 25% (dintre persoanele cu potenţial infecţios) şi vaccinarea ar reduce transmiterea cu un procent egal sau mai mare de 33. În acest scenariu ar apărea în total 4200 de cazuri de variolă şi ar fi necesare 365 de zile pentru a întrerupe epidemia.

Media „istorică" de doze de vaccin necesar pentru fiecare caz de variolă este apreciată la 2155 doze, ceea ce înseamnă că ar fi necesare 40 milioane de doze de vaccin antivariolic ca măsură de prevedere în cazul unui atac terorist cu virusul variolei (9).

Evaluările consecinţelor singurului atac cu arme biologice efectuat în secolul XXI „Anthrax attack 2001 USA" nu au fost încă publicate.

Tabelul 1

Numărul de cazuri „estimate" să apară în cursul unui „atac ipotetic" cu arme biologice asupra unui oraş cu 500.000 de locuitori*

Agent	Aria de răspândire	Decese	Îmbolnăviri
Febra văii Rift	1	400	35.000
Encefalita de căpuşe	1	9.500	35.000
Tyfos	5	19.000	85.000
Bruceloză	10	500	100.000
Febră Q	>20	150	125.000
Tularemie	>20	30.000	125.000
Antrax	>20	95.000	125.000

* În acest model, au fost răspândite, dintr-un avion 50 kg. de agent, de-a lungul unei linii de 2 km deasupra oraşului

Eforturile de pregătire a „Răspunsului şi ripostei în caz de atac cu arme biologice din SUA" aşa cum sunt oglindite în publicaţiile medicale de toate specialităţile în SUA susţin importanţa majoră pe care populaţia şi structurile de Sănătate Publică şi de Asistenţă Medicală civile şi militare o acordă Războiului biologic şi Bioterorismului.

După „Anthrax Atack 2001" atacul biologic terorist a devenit o realitate; ameninţările cu repetarea fac parte din ştirile media cotidiene. Atacul biologic terorist, îndeosebi cel „acoperit" poate apărea „oriunde şi oricând" (3). „Întrucât Armele Biologice sunt: invizibile fără miros, fără gust, nimeni nu poate să sesizeze faptul că un atac biologic terorist este în desfăşurare." Datorită intervalului între declanşarea atacului şi apariţia primelor semne clinice şi epidemiologice – incubaţia – teroriştii implicaţi pot să se retragă după declanşarea atacului. Din acest motiv C.D.C. (Center for Infectious Disease and Prevention) Atlanta, Georgia SUA a înfiinţat un „serviciu special" care se preocupă de „culegerea de informaţii" referitoare la eventualitatea unui „Atac Biologic Terorist" (11, 21).

C. Bioterorismul în secolul XX

Este sigur că armele biologice reprezintă o ameninţare atât din partea unor state, cât şi din partea unor organizaţii teroriste (18).

În anul 1972 a fost semnată „Convenţia asupra armelor biologice" de către o sută patruzeci de naţiuni. Semnatarii se angajau că: nu vor dezvolta, produce, stoca, achiziţiona, agenţi biologici sau mijloace de diseminare (14). În ciuda semnării acestei convenţii, armele biologice au continuat să se menţină în actualitate (15).

În anul 1978 Gheorghi Markov (dizident bulgar) a fost asasinat în Londra, Anglia, de către un agent secret (15).

În anul 1979 au murit cel puţin 66 de persoane într-un „accident" cu aerosoli de Bacillus anthracis produs la o uzină de arme biologice în localitatea Sverdlodsk (Ekaterinemburg), Rusia (16).

În anul 1991 în Irak s-au transformat în arme, agenţii biologici ai antraxului, toxinei botulinice şi a aflatoxinei (15). Această problemă este în prezent de actualitate internaţională.

În anul 1995 cel puţin 17 ţări (incluzând mai multe semnatare ale Convenţiei din anul 1972 asupra armelor biologice) posedau arme biologice (17).

În anul 1995, Cultul Shinrikyo, care a diseminat gazul Sarin (cu acţiune pe sistemul nervos) în metroul din Tokyo, a fost depistat că posedă instalaţii rudimentare pentru un program de arme biologice (antrax, botulism, Febra Q) (18).

Vulnerabilitatea populaţiei civile la armele biologice a fost probată în SUA în cursul atacului biologic cu Salmonella Tiphy Murium cu care s-a infectat salata dintr-un bar din Oregon de către membrii cultul Rajneskea în anul 1984 (7).

Teroriştii pot recurge la armele biologice şi pot ucide multe persoane pentru a crea o criză fără precedent deopotrivă medicală, politică şi socială (15, 20).

BIBLIOGRAFIE

1. **Anthony G MacIntere, MD; Lt ColGeorge W Christopher USAF, MC et al** – Weapons of Mass Destruction Events With Contaminated Casualties, JAMA, 2000, 283: 242-249.
2. **Lizinick Jim** – What is Bioterorism? Definition of Bioterorism Compright 2000, A.Z. Department of Health Services Last Modified on March 2001, ADHS Webmaster http://www.state.az.us/ph/edc/edrp/essbthistor.htm
3. **Vastag Brian Expert** – Urge Bioterorism Readines Biodefense, Q, 2000, p.1-10.
4. **Kagan E** – Bioregulators as instruments of terror. Clinics in Laboratory Medicine. 21 (3): 607-618, 1 X-X, 2001, Sept.
5. **LTC George W Christopher, USAF, MC; LTC Theodore J Cieslak, MC, USA, MAJ Julie A Pavlin MC, USA; Col. Edward M.Eitzen, Jr, MC, SUA** – Biological Warfare A Historical Perspective. JAMA, August, 1997, Vol. 278, p. 412-417.
6. **Shellie A Kalavic, DMD, MPA, Akiko Kimura MD; Shauna L Simons; Laurence Slutsher MD, MPH; Suzanne Bardh, PhD; Charles E Haley MD, MS** – An Outbreak of Shigella disenteriae Type 2 Among Laboratory Workers Due To International Food Contamination. JAMA, August 6, 1997, Vol. 278, No.5 p. 396-398.
7. **Thomas J Török, MD, Robert V Tanxe, MD, MPH, Robert P Wise MD, MPH, John R, Livengood MD, Robert Sokolow, Steven Mauvals, Kristine A. Birkness, Michael RS Keels, PhD, MPA, John M.Horan MD, Laurence R Foster, MD, MPH** – A large Community autbreaks of Salmonellosis Caused by International Contamination of Resstoumut Sald Bars. JAMA August 6, 1997, Vol. 278, Nr. 5, p. 389-395.
8. **CDR Allen M Marty, MD, MC, USN** – History of the development and use of Biological Weapons Clinics in Laboratory Medicine, Vol. 21, Nr. 3, September 2001, pag. 421-435.
9. **Boyle RE** – Biological Warfare: A Historical perspective Contract LG-1597 Report. Livermase CA, Sandia National Laboratories 1998 (citat de 8).
10. **Richard Danzig** – Why Should we be Concerned About Biological Warfare? JAMA August 6, 1997, Vol. 278, Nr. 5, pag. 431-432.
11. **WHO Group of Consultants** – Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva Switzerland: World Health Organization, 1970: 72-99.
12. **Kaufmann AF Meltzer MI, Schmid GP** – The economic impact a bioterorist attack: are prevention and postattach intervention program justifient? Emerg. Infect. Dis. 1997; 3, 1-5.
13. **Meltzen MI, Damon I, Le Due JW, Millar JD** – Modeling potential responses to Smallpox as a terrorist Weapon. Emerg. Infect.Dis. 7(6): 995-69, 2001 Nov, Dec.

14. Arms Control and Desarmament Ageney Signatories and Ratifications of the Biological and toxine Weapons Conventions. Availlable at: http://www.Stimson.orgiewebwesig.htm Accessed February 24, 1997.
15. MAJ Thomas Mc Govern, M.C. USA; Lt. Col. George W. Christopher, M.C, USAF; Eclward M. Eitzen, M.C. SUA – Cutaneus Manifestations of Biological Warfare and Related Threat Agents Areh.Dermato., Vol.135, March 1999, 311-322.
16. **Meselson M Gulomin J, Unghlones M et. a**l – The Swerdlovsk antrax out break of 1979, Science, 1994; 266: 1202-1208.
17. **Cole LA** – The Specter of biological Weapons. Sci. Am. 1996; 275:60-65.
18. **Franz DR, Jahrhing PB, Friedlander AM et al** – Clinical Recocognition and Management of patients expossed to biologieal Warfare agents. JAMA, 1997; 278: 399-411.
19. **Garberding Louise Julie, Hughes M James, Koplan P Jeffrey** – Bioterrorism Preparedness and Response Clinicians and Public Health Agencies as Essential Parteners JAMA, February 20, 2002, Vol. 287, Nr.7, p. 898-900.
20. **Pamela Hunter** – Medical Writer European Symposium on Bioterrorism, June 2002, Stockholm Bioterrorism – Are we Prepared? Gsomid, News 2, 2002, 1, 25-29.

Agroterorismul

A. Date generale

În ultimul timp publicul a primit o avalanşă de informaţii pertinente, dar şi mai puţin corecte, cu privire la armele de distrugere în masă, terorismul biologic, crimele biologice precum şi războiul biologic (1).

Folosirea acestor „mijloace de luptă" implică populaţia civilă, personalul militar, infrastructura naţională, inclusiv serviciile financiare, reţeaua de computere, sistemul transporturilor şi aprovizionarea cu apă (2, 3).

Agricultura este expusă la acţiunile terorismului biologic – crimele biologice şi războiul biologic – care atacă structurile sale de bază:

1. Gospodăriile (fermele) individualizate, şeptelul (cornute oi şi cabaline), păsările şi peştele.
2. Recoltele din zonele de cultură: grânele, pădurile, fructele şi legumele.
3. Hrana pregătită
4. Depozitele agricole

În tabelul 1 sunt înscrise evenimente asociate cu războiul biologic care au avut loc în secolul douăzeci şi care au avut ca obiectiv şeptelul.

Pe lângă bolile care implică animalele trebuie luaţi în consideraţie şi agenţii biologici care acţionează asupra plantelor:

- Colletotrichum coffeanum varvirulans
- Dothistroma pinius
- Erwinia amylovora
- Ralstonia solanacearum
- Puccinia graminis
- Sugurcane Fiji Disease virus
- Tilletia Indica
- Xanthomonas albilineans

- Xanthomonas campestris pv citri
- Sclerotinia sclerotiorum
- Peronospora hyoscyami de Bari f. sp. Tabacina (Adam) skalicky
- Claviceps purpurea

În tabelul 1 sunt incluse incidente în care ţintele au fost animalele şi agenţii biologici implicaţi în bolile produse (1, 5).

Tabelul 1

Date cronologice privind incidentele (cunoscute) în care animalele au fost ţintele pentru terorismul biologic

Data	Locul	Operatorul	Obiectivul	Agentul utilizat	Tipul de incident, rezultate
1915-1916	Maryland Virginia şi New-York	Agenţi germani	Caii şi catârii	Antrax şi Morvă	BW; succes posibil
1915-1916	România	Agenţi germani	Caii, oile, alte componente ale şeptelului	Morvă	BW; succes posibil
1915-1919	Spania	Agenţi germani	Caii şi cornute	Antrax şi Morvă	BW; rezultat necunoscut
1916	Norvegia	Agenţi germani	Reni şi cornute	Antrax şi Morvă	BW; rezultat necunoscut
1916-1917	Argentina	Agenţi germani	Cai, catâri, cornute?	Antrax şi Morvă	BW; succes posibil
1917	Franţa	Agenţi germani	Cai	Morvă	BT; succes necunoscut
1952	Kenya	Luptători pentru libertate Mau-Mau	Cornute	Toxine de plante (lapte de plante african)	BT; succes
1978-1980	Rodhezia	Forţele de securitate rodheziene	Cornute	Antrax	BW; succes
1982-1984	Afganistan	Militari sovietici	Cai	Morvă	BW; succes necunoscut
1997	Noua Zeelandă	Fermierii neo-zeelandezi	Iepuri sălbatici	Boală hemoragică virală	BC; succes

BT = Terorism biologic; BC = crimă biologică; BW = război biologic

C. Lista agenţilor etiologici ai bolilor care apar la animale

Lista A a bolilor care apar la animale a Oficiului Internaţional de Epizootii include agenţi biologici (etiologici) care provoacă boli la animale, dotaţi cu infecţiozitate înaltă, capabili să depăşească rapid frontierele, să se răspândească pe arii largi, cu un potenţial patogenic foarte important, cu pierderi economice catastrofale şi tulburări sociale (1).

Lista completă a bolilor animalelor include:

- Boala piciorului şi a gurii;
- Stomatita veziculară;
- Boala veziculară a porcului;
- Molima bovină;
- Molima rumegătoarelor mici;
- Pleuropneumonia bovină contagioasă;
- Boala cutanată cu „cocoloaşe";
- Febra văii Rift;
- Limbă albastră;
- Boala pox a oilor şi caprelor;
- Boala calului african;
- Boala porcului african;
- Febra clasică a porcului;
- Pesta păsărilor;
- Boala New-Castle.

Terrace M. Wilson (1) se concentrează asupra a patru dintre cei mai importanţi agenţi biologici (etiologici) şi a bolilor animalelor cărora le face o prezentare exhaustivă:

1. boala piciorului şi a gurii;
2. gripa aviară;
3. holera porcină;
4. boala New-Castle.

Ţinând seama de faptul că lucrarea elaborată de noi se concentrează în principal pe aspectele armelor biologice umane, vom aborda numai aspectele comune, esenţiale, ale celor patru boli principale ale animalelor, aşa cum au fost selectate de Terrace M. Wilson în lucrarea citată (1).

1. *Boala piciorului şi a gurii*

Definiţie: Boala piciorului şi a gurii este o boală virală veziculară cu contagiozitate mare în primul rând a animalelor cu copita despicată inclusiv domestice (cornute, porci, oi, capre şi bivoli), sălbatice, şi animalele din grădinile zoologice. Boala „mână, picior, gură" umană este o entitate diferită, determinată de un virus diferit (1). Animalele prezintă, febră şi vezicule în gură, bot, picioare, testicule şi vulvă (1). Aceste manifestări sunt dependente de tipul de virus implicat. Boala gură-picior este cea mai contagioasă boală a animalelor şi cea mai ameninţătoare pentru industria şeptelului (6, 7).

Etiologie. Virusul bolii picior-gură face parte din genul Aphthovirus.

Gazdele rezervor principale sunt reprezentate de cornute şi porci dar pot afecta orice animal cu copita despicată (1, 6, 7, 8).

Distribuţia geografică: în toată lumea; endemii în Asia, Africa şi Orientul Apropiat. Epidemii recente: Taiwan (1997); Koreea de Sud (2000), Japonia (2000), Marea Britanie (2001).

Epidemiologie. Transmiterea infecţiei se face pe cale directă şi indirectă (picături); vectori animaţi (oameni şi animale) şi vectori inanimaţi (vehicule şi altele) (1). Răspândirea aeriană în condiţii favorabile poate apărea şi poate fi extensivă (1) până la 60 km pe pământ şi 300 km pe apă (1), în special dacă vântul este slab şi umiditatea peste 60% (1). La rumegătoare calea de infecţie cea mai importantă este cea respiratorie; la porc – calea orală şi respiratorie (1).

Incubaţia 2-14 zile.

Semnele clinice variază în funcţie de suşa de virus, specia şi vârsta animalului; cantitatea de virus la care a fost expus; starea imunologică (1).

Morbiditatea şi mortalitatea este dependentă de specie, dar variază cu suşa de virus, vârsta şi caracteristicile epidemiologice ale epidemiei (1). Mortalitatea la noi-născuţi poate fi foarte mare, aproape de 100%. Măsurile de control şi eradicare inclusiv vaccinarea variază de la ţară la ţară (1).

Implicaţiile pentru Sănătatea Publică. Din anul 1921 au fost raportate peste 40 informaţii în legătură cu infecţii umane (7, 8). Infecţia la om este rară, motiv pentru care Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) nu o consideră o zoonoză importantă (1). Multe infecţii au fost contractate de către personalul de laborator (1).

Boala nu trebuie confundată cu boala: mână, picior, gură care se dezvoltă la om, cunoscută şi sub numele de stomatită veziculară cu exantem (1) şi este produsă de enterovirusuri, în special de virusurile coxsackie A1b, dar şi de A5, A7, A9, A10, B2, B5 şi enterovirusul 71. Copiii infectaţi au leziuni faringiene, bucale, febră până la 39°C, vezicule pe gură şi la mai mult de 75% din cazuri vezicule moi pe mâini şi picioare (1). Leziunile cutanate în boala mână, picior, gură: papule şi vezicule cu conţinut clar cu o zonă inflamatorie în jur. Organele de Sănătate Publică trebuie să-şi asigure elemente epidemiologice şi clinice pentru diagnosticul diferenţial între aceste două boli.

2. *Gripa aviară*

Definiţie. Gripa aviară este o infecţie virală a păsărilor, variabilă clinic, care poate evolua ca infecţii subclinice, boală respiratorie şi evoluţii fulminante mortale la păsări (1). Deopotrivă păsările domestice şi sălbatice sunt susceptibile la infecţii. În final, dinamica epizootiilor şi expresia clinică a bolii depind de suşa de virus, specia gazdei, vârsta şi factorii de mediu (1).

Agentul etiologic face parte din familia Orthomixoviridae, genul Influenza virus A.

Gazda este reprezentată de un spectru larg de mamaliene, inclusiv omul pentru tipul A al virusului gripal care însă are o mare capacitate de adaptare la fiecare gazdă (1).

Virusul gripal tip A a fost izolat de la numeroase păsări domestice dar mai ales de la păsări sălbatice (1).

Fiecare virus pare să posede capacitatea limitată de a se adapta la gazde în aşa fel că transmiterea interspecii, păsări şi animale, este un eveniment rar (9).

Distribuţia geografică este generală pe glob.

Transmiterea infecţiei la păsările domestice are ca sursă: 1 alte specii de păsări domestice; 2 păsări sălbatice; 3 păsări exotice captive; 4 alte animale; primele două sunt considerate cele mai importante surse de infecţie (1). Gazdele infectate pot răspândi virusul gripal prin secreţiile conjunctivale, respiratorii şi fecale (1) asigurând infectarea gazdelor susceptibile prin contact direct, aerosoli sau răspândirea mecanică prin corpuri infectate cu secreţiile corpului (1).

Perioada de incubaţie: între câteva ore şi mai multe zile în funcţie de unii factori ai gazdei, calea de infecţie, mărimea inoculului, tipul de virus şi abilitatea de a depista manifestările clinice (1).

Semnele clinice: infecţia cu virusul gripal la mamaliene şi la oameni este clinic manifestă prin semne respiratorii, infecţiile la speciile aviare, în special la păsările domestice, produce manifestări variate, de la sindroame subclinice la constituirea rapidă a bolii sistemice fatale (1).

Morbiditatea şi mortalitatea se cifrează la >50% dintre păsările infectate în funcţie de vârstă, nutriţie, densitatea în locurile de creştere a păsărilor, temperatură şi umiditate (1).

Implicaţiile pentru sănătatea publică. Transmiterea infecţiei virale cu virusul A aviar la mamaliene este un eveniment foarte rar, dar transmiterea de la păsări la om a H5N1 şi H9N2 provoacă temeri justificate cu privire la riscul potenţial ca aceste virusuri să interfereze cu sănătatea umană (vezi pag. 281).

Virusurile, care au provocat pandemiile anterioare, inclusiv gripa spaniolă în 1918, gripa asiatică 1957 şi gripa Hong Kong 1968, s-a demonstrat a fi virusuri hibride ce conţineau tablouri genomice caracteristice ale percursorilor avian, mamalian şi uman (10).

Este important de reţinut că mulţi dintre specialişti apreciază că gripa care nu este inclusă în lista CDC poate deveni unul dintre cele mai mari pericole. Dacă un virus cu virulenţa celui care a cauzat pandemia din 1918-1919 apare, chiar fără ajutorul teroriştilor, rezultatul ar putea fi de departe mai rău decât acela produs de mulţi agenţi convenţionali consideraţi arme biologice.

3. *Febra clasică a porcului (holera porcină)*

Definiţie. Febra clasică a porcului denumită şi holeră porcină, mai rar denumită pesta porcului, este o boală virală a porcului foarte contagioasă produsă de un Pestivirus înrudit cu virusul diareii bovine (1). Virulenţa variază de la medie la severă; multe epidemii sunt produse de virusuri moderat virulente (1); virusul foarte virulent clasic este mai puţin întâlnit în prezent. Boala înalt virulentă clasică prezintă următoarele semne clinice: febră mare, letargie extremă, hemoragii în numeroase organe, semne neurologice şi mortalitate mare (1). Boala moderat virulentă prezintă: febră înaltă, letargie medie, hemoragii medii în organele limfoide

şi mortalitate scăzută (1). Porcii recuperaţi pot evolua cu semne de boală cronică, febră intermitentă şi cu performanţe reproductive reduse (1).

Virusul febrei porcine clasice face parte din Flaviviridae, genul Pestivirus (1).

Gazdele: porcii, vierii.

Distribuţia geografică generală cu excepţia Americii de Nord şi Australiei (1). Implicaţiile pentru Sănătatea Publică: oamenii sunt susceptibili la infecţie. Controlul şi eradicarea sunt vitale pentru raţiuni economice (1). Vaccinarea este folosită în multe ţări pentru a controla epidemiile şi în programele de reducere a epidemiilor până la nivelul în care măsurile de eradicare pot fi efective (1).

4. Boala New-Castle

Definiţia: Boala New-Castle este foarte importantă pentru păsări şi alte specii aviare (1). Pe lângă speciile aviare domestice, virusul New-Castle infectează încă 236 specii de păsări de pe toate continentele, inclusiv Antarctica (1). Evoluţia infecţiei este variabilă, de la epidemii produse de virusul New-Castle cu mortalitate mare la boala respiratorie medie sau în unele cazuri la infecţii inaparente (1).

Implicaţiile pentru Sănătate Publică. La persoanele implicate în vaccinarea păsărilor poate apărea o conjunctivită tranzitorie (1). Conjunctivita poate apărea şi la persoanele care lucrează în laborator fără protecţie. Incubaţia durează 1-2 zile; recuperarea se face într-o săptămână în majoritatea cazurilor.

Virulenţa pentru păsări a unor virusuri New-Castle utilizate în terapia cancerului nu este cunoscută.

Cele patru boli emergente ale animalelor (boala picior-gură; gripa aviană; holera porcului şi boala New-Castle) şi alte boli emergente recente ale animalelor (encefalopatia spongioasă bovină în Regatul Unit; CSF în Regatul Unit şi ţările de Jos; virusul Nipah în Malaiezia; şi boala picior-gură în Taiwan, Japonia, Coreea de Sud şi Marea Britanie) au provocat pierderi economice foarte importante care se cifrează la miliarde de dolari (3, 4, 5).

La pierderi trebuie adăugat sau chiar considerat prioritar pentru patologia umană „uriaşul potenţial biologic" reprezentat de agenţii biologici veterinari şi, de asemenea, ai plantelor.

D. Deosebirile între epidemiile naturale şi cele „intenţionale" la animale

Descifrarea practică a deosebirilor între un atac biologic intenţionat şi unul natural este destul de dificilă întrucât nu există caracteristici esenţiale care să tranşeze apartenenţa unei izbucniri epidemice teroriste în agricultură faţă de una naturală (13).

Asocierea mai multor particularităţi epidemiologice este capabilă să ofere suport pentru o astfel de diferenţiere.

Configuraţia şi magnitudinea curbei epidemice în cazul unui atac biologic (intenţionat) reprezintă „un punct cardinal" faţă de propagarea unei surse infecţioase cu un relativ număr mare de cazuri (1).

O prezentare clinică neobişnuită, o cale atipică de transmitere a infecţiei, poate constitui o probă legală (1).

Apariţia printre animale a antraxului inhalaţional, foarte rar întâlnit în evoluţiile determinate natural, poate servi ca un „eveniment sentinelă" (1) chiar pentru un atac prin aerosoli asupra populaţiei umane sau animale (1). De asemenea, izolarea unui agent biologic neobişnuit sau cu rezistenţă la antibiotice neobişnuită, poate ajuta la clasificarea originii unei astfel de îmbolnăviri.

Alte informaţii cu potenţial de diferenţiere sunt:

1. evoluţia geografică sau sezonieră a epidemiei;
2. potenţialul zoonotic;
3. impactul economic;
4. nivelul morbidităţii şi mortalităţii;
5. concurenţa între ameninţări şi păcăleli (14, 15).

Diferenţierea între o epidemie naturală şi o alta „intenţională" rămâne o activitate dificilă; de exemplu: în anul 1999 a evoluat în SUA (New-York) o epidemie la animale cu virus West-Nile; în ciuda desfăşurării unor investigaţii epidemiologice extensive, căile de introducere a infecţiei au rămas necunoscute (1).

În conformitate cu informaţiile actuale se apreciază că în ultimii 100 de ani au existat douăsprezece evenimente în care a fost implicată introducerea intenţionată de agenţi microbiologici în şeptel şi populaţia animală (16).

Utilizarea criminală şi teroristă a chimicalelor împotriva animalelor şi produselor agricole a fost mult mai comună (4).

În condiţiile noii ordini politice, economice şi militare mondiale trebuie să se menţină o atitudine vigilentă (1). Schema pentru această vigilenţă trebuie să cuprindă:

1. sistem informaţional „sensibil", performant pentru necesităţile din agricultură;
2. sistem de diagnostic şi supraveghere a bolilor din agricultură (1).

BIBLIOGRAFIE

1. **Wilson M Terrace, DMV, PhD, Dipl, ACVP, Greg A Douglas, DVM, PhD, King J Daniel, DVM, PhD, Noah L Donald, DVM, MPH, Perkins Leigh E Laura, DVM, Swayne E David, DVM, MS, PhD, and Inskeep II William DVM** – Agroterrorism, Biological Crimes, Biowarfare Targeting Animal Agriculture. The Clinical, Pathologic, Diagnostic, and Epidemiologic Features of Some Important Animal Diseases.
2. **Frazier TW, Ricardson DC** – Food and Agriculture Security. Ann NY Acad Sci. 894:1-233 1999.
3. **Parker SH** – Agriculture Bioterrorism: Framina a Federal Response (Thesis). Washington, National Defense University, 200.
4. **Wilson TM, Logan-Henfrey L, Weller R et al** – Agroterrorism, biological crimes, and biological warfare targeting animal agriculture. In Brown C, Bolin C, (eds): Emerging Disease of Animals Washington ASH Press, 2000, pp. 114-124.
5. **Chalk P** – The Political Terrorist Threat to Agriculture and Livestock. Rand Corporation. DRP 2178-DSD. Washington, DC, National Defense Institute 1999.
6. **Anonymous** – Foot and mouth Disease. In The Manual of Standardization for Diagnostic Tests and vaccines. International Animal Health Code, Paris, France, 2000.
7. **Gerring WA, Forman AJ, Nunn MJ** – Exotic Diseases of Animals, Canbera, Australia, Australian Government Publishing
8. **Anonymous** – Foot-and-Mouth Diseases. Richmond VA, United States Animal Health Association, 1998, p. 461.
9. **Swayne DE** – Understanding the ecology, and epidemiology of avian influenza viruses: Implications for zoonotic potential. In Brown C Bolin C (eds), Emerging Disease of Animals. Washington DC, ASH, 2000, pp. 101-130.
10. **Webster RG, Sharp GB, Clas EC** – Interspecies transmission of influenza viruses. Am J Respir Critic Care Med 152:525-530, 1995
11. **Pamela Hunter** – Bioterrorism – Are we prepared? European Symposium on Bioterrorism, June 2002, Stockholm ESCHID NEWS2, 2002, p. 25-27.
12. **Sinkovicz JG, Horvath JC** – New Castle Disease virus (NDV) Brief history of his oncolitic strain J Chim Virol 16:1-15, 2000
13. **Ashford DA, Gomez TM, Noah DL et al** – Biological terrorism and veterinary medicine in the United States, J Am Vet Med Assoc 217:664-667, 2000.
14. **Noah DL, Sobel AL, Ostroff SM et al** – Biological Warfare Training; Infectious Diseases outbreak differentiation, Criteria Mil Med 163:198-200, 1998.
15. **Pavlin JA** – Epydemiology of Bioterrorism Emerg Infect Dis 5:528-530, 1999.
16. **King DJ, Seal BS** – Biological and molecular caracterization of New-Castle Disease virus (NDV fild isolates with comparison to reference NDV strain. Avian Disease 42:507-516, 1998.

B

ISTORICUL ARMELOR BIOLOGICE

Retrospectiva istorică a oricărui fenomen social-economic, militar, biologic este generatoare de informaţii privind succesiunea în timp a „detaliilor" care caracterizează domeniul abordat; de la această apreciere nu face excepţie Războiul biologic şi bioterorismul.

Utilizarea deliberată a microorganismelor şi a toxinelor (animale şi vegetale) ca arme a fost implementată repetat de-a lungul istoriei. În mod regretabil oamenii au folosit tehnologiile de care dispuneau, atât în scopuri benefice, dar şi pentru a transforma în arme agenţii biologici şi toxinele biologice; toxina botulinică şi ricinul au fost precedate de utilizarea curarei (1).

În tabelul 1 sunt prezentate date istorice privind războaie biologice naturale (epidemii naturale) (1a).

Tabelul 1

„Războaie biologice naturale" (Epidemii naturale) (1a)

524-602	Pestă bubonică	Pandemie cu durata de 60 ani 100 milioane morţi
1347-1352	Pestă bubonică	25 milioane morţi
1665-1666	Pestă bubonică	1,2 milioane morţi
1918-1919	Gripă spaniolă	21 milioane morţi
1957	Gripă asiatică	5 mii morţi
1960's	Gripă asiatică	Mortalitate minimă
1970-1980	Gripă	Îmbolnăviri semnificative; mai multe tipuri. Fatalitate minimă.
1990 (anii)	Antrax Holeră Febră hemoragică Pestă Virusul Ebola Febră galbenă Febră Lassa HIV Hantavirus Febra văii Rift	Boală medie severă. Boală veche Boală nouă Rezistenţă nouă

Încă din antichitate au fost folosite „vehicule infectate" (obiecte de uz curent) capabile să transmită agenţii etiologici ai bolilor infecţioase (1) (tabelele 1, 2).

Cu toate dificultăţile punerii în practică a atacului cu arme biologice, în decursul istoriei, a existat un interes continuu pentru dezvoltarea armelor biologice şi este probabil ca acest interes să persiste (1) (tabelul 3).

Au existat controverse asupra „adevărului" cu privire la dimensiunea armelor biologice sau succesiunea evenimentelor legate de „programele agresive de producere şi experimentare" efectuate pentru a testa viabilitatea şi eficienţa acestora (2, 3, 4); după multe ezitări s-a ajuns chiar la adoptarea unor convenţii internaţionale cu privire la limitarea şi apoi distrugerea armelor biologice (1).

Tabelul 2

Istoricul apariţiei agenţilor etiologici (1a)

Secolul	Agentul patogen major
Unsprezece	Ergotism. Ergotoxină
Doisprezece	Variolă-Virusul
Treisprezece	Lepră-M.Leprae
Paisprezece	Pestă-J.Pestis
Cincisprezece	Sifilis-Spirocheta Palida
Şaisprezece	Dizenteria-Dizenterie Sp.
Şaptesprezece	Tuberculoză-M.Tuberculosis
Optsprezece	Holera-Vibrio Cholerae
Douăzeci	HIV-SIDA

Tabelul 3

Influenţa bolilor asupra războaielor (1a)

Războiul peloponez	Sparta, ajutată de Pesta ateniană a învins Atena
Cruciaţii	Decimaţi de "cauze necunoscute" la intervale variate
Războiul de 100 de ani	Pesta, în secolul 15, cu multe cazuri
Războiul de 30 de ani	Morţile prin boală au fost mai numeroase decât în bătălii
Războaiele napoliene	Sute de mii de decese prin diferite boli
Războiul Crimeii	200.000 decese prin: holeră, febră tifoidă, dizenterie, tifos, scorbut, malarie
Războiul Burilor	14.000 de morţi prin boală
Primul război mondial	50.000 de morţi prin îmbolnăviri diferite
Al doilea război mondial	61.000 de morţi; îmbolnăviri diferite
Războiul Corean	Cazuri de boală şi fatalitate minimă
Războiul Vietnamez	Număr redus de boli, fatalitate minimă
Războiul din Golf	Număr redus de boli, fatalitate minimă

Evenimentele care au urmat atacului din 11 Noiembrie 2001 asupra SUA „diseminarea prin poştă a sporilor de Bacillus Anthracis" ca şi „înregistrarea cazurilor clinice rezultate" risipesc orice speranţă cu privire la eliminarea prin consens, în această etapă, a riscului utilizării armelor biologice de către agenţii bioterorismului internaţional (indivizi, organizaţii, state efectiv implicate sau susţinătoare ale bioterorismului).

A. Începuturile (consemnate istoric) Războiului Biologic şi Bioterorismului

Utilizarea pentru prima dată a armelor biologice este localizată în timp în secolul al 6-lea înainte de Cristos (1) Asirienii „au otrăvit" trupele inamice cu „rachiu de secară" (2). În anul 400 arcaşii Scyţi au folosit în luptă săgeţi înmuiate în sângele şi resturile cadavrelor în descompunere de pe câmpurile de bătălie (2).

Între anii 1346-1347 a evoluat o epidemie de pestă printre trupele tătare care asediau oraşul Kaffa (Feodorsia) din Crimeea (1, 2). Tătarii, se spune, au catapultat cadavre ale decedaţilor de pestă bubonică peste zidurile oraşului Kaffa pentru a infecta pe cei asediaţi (1, 2). Epidemia de pestă care a urmat (în Kaffa) i-a determinat pe apărătorii oraşului să se predea (2).

Unii istorici consideră acest eveniment epidemiologic drept generator al epidemiei de pestă care a evoluat în Europa medievală (în care au pierit 25 milioane persoane).

Alţii susţin că episodul epidemiologic din oraşul Kaffa (Crimeea) nu poate fi atribuit în totalitate catapultării cadavrelor bolnavilor de pestă bubonică decedaţi şi că o epidemie de pestă ar fi putut evolua independent în interiorul oraşului Kaffa (1). Mai important de reţinut este ruta vapoarelor (care adăposteau rozătoare şi vectori care transmit pesta – puricii) cu refugiaţi: Constantinopole, Genova, Veneţia şi alte porturi mediteraneene, contribuind la dezvoltarea celei de a doua epidemii de pestă (5). Se susţine, de asemenea, că trupele ruse au recurs la un procedeu similar împotriva Suedezilor în anul 1710 (1, 2).

În anul 1495 spaniolii au infectat vinul francez cu sânge de la bolnavii de pestă (2). La mijlocul anilor 1600 un polonez cu rangul de general a raportat că a depus saliva de la câinii cu rabie în muniţia de artilerie pe care a utilizat-o împotriva inamicului.

În câteva rânduri variola a fost utilizată ca armă biologică (2).

În secolul al XV-lea Pizarro „a raportat" că a dat în folosinţă nativilor sud-americani, îmbrăcăminte contaminată cu virusul variolei.

În cursul războiului Franco-Indian, britanicii au distribuit pături provenite de la victimele de variolă, nativilor americani după care variola a apărut printre comunităţile de nativi americani, decimându-i (1, 2, 5). Epidemiile de variolă au continuat pe durata a mai mult de 200 ani (1, 2) cu efecte dezastruoase.

Ambele epidemii descrise (pestă şi variolă), apărute ca încercări de recurgere la războiul biologic, pun o problemă dificil de rezolvat: diferenţierea epidemiilor naturale de cele provocate de un atac biologic.

Această problemă va continua să preocupe specialiştii în boli infecţioase şi epidemiologie pe fondul apariţiei în continuare a epidemiilor naturale care pot, în mod eronat, să fie atribuite unui atac cu arme biologice „în scop de propagandă" (2).

B. Era microbiologiei moderne; recurgerea la arme biologice în cursul războaielor mondiale

Anton Dilger medic de origine germană a înfiinţat în 1915 în America un laborator de bacteriologie în Washington, a produs mari cantităţi de bacterii: Bacillus anthracis, Burkholderia, Pseudomonas pseudomaleii, utilizând „sămânţă" asigurată de Guvernul Imperial German (2).

La docurile de încărcare, agenţii germani au inoculat culturile de bacterii la 3.000 de exemplare de cai, catâri şi cornute destinate forţelor aliate din Europa (2, 7).

În România a fost identificat B. antracis de către Institutul de Bacteriologie în culturile confiscate de la Legaţia Germană din Bucureşti, culturi care erau destinate infectării oilor care trebuiau exportate în Rusia (1, 8, 9).

Agenţii germani au acţionat şi în Mesopotamia unde au inoculat 4500 catâri, precum şi în Franţa unde au inoculat caii utilizaţi de cavaleria Franceză (1).

Şeptelul argentinian destinat exportului către forţele aliate a fost infectat cu B. anthracis şi B. mallei, determinând 200 morţi printre catâri între anii 1917-1918 (8).

În operaţiile efectuate de aceiaşi agenţi pe teritoriul Statelor Unite s-a intenţionat contaminarea hranei cailor destinaţi exportului în cursul primului război mondial către forţele aliate (7).

După primul război mondial, s-a adoptat Protocolul de la Geneva căruia i-au lipsit prevederile privind controlul aplicării, ceea ce adus la totala lui ineficienţă în limitarea şi prohibiţia dezvoltării armelor chimice şi biologice în ciuda faptului că a fost semnat de 8 state: Belgia, Canada, Franţa, Marea Britanie, Italia, ţările de Jos, Polonia şi URSS (1).

În anul 1918 a fost înfiinţată în armata japoneză o secţie (Unitatea 731) pentru dezvoltarea armelor biologice (2, 8, 9, 10); în anul 1931 Japonia şi-a extins teritoriul său peste Manciuria (2).

Unitatea 731 a funcţionat sub conducerea lui Shiro Ishii (1932-1942) şi a lui Kitano Mijuhi (1942-1945). Localizată lângă oraşul Pingfan, unitatea 731 a funcţionat ca Centru Japonez pentru dezvoltarea armelor biologice (10).

Alte unităţi funcţionau la Munkden, Changehun şi Nanking (1). Prizonierii au fost infectaţi cu agenţi patogeni: B. antracis, Neisseria meningitidis, Shigella species, Vibrio cholerae şi Yersinia pestis (1, 10, 11). Cel puţin 10.000 prizonieri au murit ca rezultat al experimentării infecţiilor la om între anii 1932-1945 (11).

Unsprezece oraşe Chineze au fost atacate cu agenţi biologici care au infectat rezervoarele de apă şi hrană (B. antracis, V. Cholerae Shigella Sp., Salmonella Spp şi Yersinia Pestis) răspândiţi direct în case sau prin spray din avion (1, 9, 10, 11, 12).

Investigarea după al doilea război mondial a scos în evidenţă faptul că în multe cazuri victimele au fost expuse la antrax transmis pe cale respiratorie (2, 13, 14, 18, 19).

În anul 1939 militarii japonezi au infectat sursele de apă sovietice cu Salmonella Tiphy (2). În cursul „infamului atac" din anul 1941 militarii japonezi au răspândit din aeroplane 15 milioane de purici infectaţi cu Y. Pestis (în cursul hrănirii pe şobolani infectaţi) peste satele din China şi Manciuria, declanşând mai multe epidemii de pestă. În anul 1945 japonezii aveau stocate 400 kg de antrax pregătite pentru diseminare cu bombe (2, 16, 17, 18).

În urma unui atac asupra localităţii Changtech în anul 1941 rapoartele aproximează la 10.000 cazurile şi 1700 decesele în cea mai mare parte datorate holerei (1, 12).

Experimentele au încetat sub comanda lui Misaji în anul 1942 deşi cercetările de bază au continuat până la sfârşitul războiului 1945 (1, 11, 2).

În anul 1942 cu puţin timp înainte de bătălia de la Stalingrad pe frontul germano-sovietic a apărut o importantă epidemie de Tularemie cu mii de cazuri la soldaţii sovietici şi germani; 79% prezentau simptome de tularemie pulmonară dovadă a atacului biologic. Ulterior s-a dovedit că sovieticii au dezvoltat un program biologic de Tularemie umană (2).

Există unele îndoieli asupra fundamentării ştiinţifice a unor date vehiculate cu privire la experienţele desfăşurate de japonezi dar se pare că nu sunt şanse să se infirme informaţiile care au servit la întocmirea rapoartelor organismelor internaţionale după al doilea război mondial (1). Pe de altă parte nici japonezii nu şi-au protejat în mod corespunzător, în toate cazurile, trupele proprii.

Prizonierii din lagărele naziste au fost infectaţi cu Rickettsia prowazekii, Rickettsia moseri, hepatitis Avirus şi Plasmodia spp. în scopul descifrării patogeniei şi preparării unor remedii: vaccinuri şi medicamente (1, 13).

Singurul caz citat în literatură de recurgere la războiul biologic de către germani a fost poluarea unui mare rezervor de apă din Boemia de Nord-Vest cu apă de canal în luna Mai 1945 (1, 13, 14).

Au fost efectuate de către aliaţi experimente cu bombe care conţineau spori de B. antracis pe insula Grinard lângă coasta Scoţiei inducând o contaminare masivă. Deşi s-a apreciat că distanţa faţă de coasta Scoţiei era suficientă pentru a proteja zona împotriva unei contaminări s-a dovedit ulterior că aprecierea nu a fost corectă întrucât a apărut o epidemie de antrax la oi şi cornute pe coasta Scoţiei vis-à-vis de Grinard în anul 1943 fapt care a condus la decizia englezilor de a întrerupe testările şi desfăşurarea unui program complex de eliminare a agentului biologic (1, 2, 15).

În anul 1942 în SUA a fost organizat un „program de cercetare în domeniul armelor biologice sub conducerea Agenţiei civile „The War Reserve Service". Programul a desfăşurat cercetări la Camp Detrik (i).

După război cercetările au fost întrerupte, iar dotările au fost utilizate pentru industria farmaceutică (1). Cercetările fundamentale au fost continuate la Forst Detrick pentru a se obţine medicamente, vaccinuri şi reactivi pentru diagnostic (20).

US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USANRIID) a fost nominalizat pentru a continua dezvoltarea apărării medicale pentru militarii Statelor Unite împotriva unui

atac biologic, în colaborare cu Universităţile de medicină şi alte Instituţii de Cercetare (1, 20).

Susţinerea tehnică a măsurilor de apărare după „Antrax attack 2001" s-au sprijinit pe rezultatele acestor programe de cercetare.

C. Eforturile pentru dezarmare biologică

În anii '60 şi-au făcut loc „teama" privind riscul epidemiologic al armelor biologice ca şi ineficienţa protocolului semnat în anul 1925 la Geneva privind neproliferarea armelor biologice (1).

În Iulie 1969 Marea Britanie şi apoi Septembrie Pactul de la Varşovia au propus măsuri similare pentru eliminarea şi controlul armelor biologice. Două luni mai târziu Organizaţia Mondială de Sănătate publică un raport privind consecinţele catastrofale ale războiului biologic (21) (tabelul 4).

Convenţia din anul 1972 asupra armelor biologice a stabilit interdicţia producerii şi stocării Armelor Bacteriologice (Biologice) şi a Toxinelor şi distrugerea lor (22). Convenţia conţine prevederi foarte clare cu privire la îndepărtarea pericolului armelor biologice de către cei care au ratificat-o (1972) şi a început să fie aplicată în Martie 1975. Consiliul de securitate poate, conform Convenţiei, să organizeze inspecţii pentru a controla cum se aplică Convenţia. Au avut loc Conferinţe asupra aplicării Convenţiei în anii 1981, 1986, 1991, 1996 (1).

Prin ordinele semnate de preşedintele Nixon în anii 1969 şi 1970 SUA au adoptat politica de a nu folosi niciodată armele biologice, inclusiv toxinele (animale şi vegetale) indiferent de circumstanţe

Tabelul 4

Cazurile estimate a se produce după un ipotetic atac biologic* (21)

Nr.	Agentul răspândit – boală	Aria de răspândire/Km²	Nr. deceselor	Nr. bolnavilor
1.	Febra Văii Rift	1	400	35.000
2.	Encefalita de căpuşe	1	9500	35.000
3.	Tyfos	5	19.000	85.000
4.	Bruceloza	10	500	125.000
5.	Febra Q	> 20	150	125.000
6.	Tularemia	> 20	30.000	125.000
7.	Antraxul	> 20	95.000	125.000

* Împrăştierea a 50 kg de agent din avion de-a lungul a 2 km deasupra unui centru populat de 500.000 persoane.

(1). Deciziile Securităţii Naţionale Nr. 35 şi 44 asupra microorganismelor (Noiembrie 1969) şi a Toxinelor (Februarie 1970) au stabilit întreruperea oricăror cercetări în domeniul armelor biologice (1). Cantităţi mici de agenţi patogeni au fost reţinute pentru a se asigura cercetarea şi prepararea mijloacelor de profilaxie şi terapie (1, 20).

D. Bioterorismul în secolul 20

Unele naţiuni semnatare a Convenţiei asupra armelor biologice (1972) au participat la activităţi interzise ceea ce a demonstrat ineficienţa convenţiei ca singur mijloc pentru eradicarea armelor biologice şi proliferarea acestora în viitor (1).

În anii '70 armele biologice au fost folosite în asasinate: Ricinul în cazul rezidenţilor bulgari, Gheorghe Marcov şi Vladimir Kostov; arme similare au fost folosite în alte asasinate (1, 23).

În luna Aprilie 1979 s-a dezvoltat o epidemie de antrax pulmonar la persoanele care lucrau într-o unitate militară de microbiologie la 4 km distanţă Sverdovsk (Ekaterinburg, Rusia). În şeptelul existent, de-a lungul axului epidemic pe o destinaţie de 50 km au apărut decese de antrax (24, 25). S-a considerat că sporii de antrax au scăpat în atmosferă în urma unui accident (1).

Anterior declanşării războiului din Golful Persic, Irakul a sponsorizat un program ofensiv de cercetare în domeniul armelor biologice (1, 26, 27).

În cursul războiului din Golf nu s-a recurs la arme biologice (1).

Ameninţarea de către organizaţiile teroriste nestatale a fost pusă pentru prima dată în practică în SUA, prin infectarea (cu Salmonella Tiphy Murium) hranei dintr-un bar din Oregon de către membrii sectei Rajneeshee: 751 cazuri cu 45 spitalizări (28).

Ameninţarea terorismului a fost resuscitată după atacul din metroul din Tokio în anul 1955 de către Cultul Japonez al „Zilei de Apoi". Atacul a avut loc în luna septembrie 1984, dar confirmarea de către un membru al sectei nu a fost obţinută decât în anul 1985. În atacurile multiple cu gazul sarin au murit cel puţin 20 de persoane şi au provocat injurii altor 1000 persoane. Ulterior poliţia a descoperit instalaţii rudimentare pentru cercetarea armelor biologice (Banthracis, Clostridium botulinum şi C. Burnetti) aparţinând sectei şi a stabilit că reprezentanţii sectei s-au deplasat în Zair în anul 1992 pentru a obţine virusul Ebola pe care intenţionau să-l utilizeze în scopuri teroriste (29).

Deşi dispuneau de mijloace de răspândirea toxinei botulinice, avioane cu instalaţii de spreere, teroriştii japonezi nu au reuşit să le pună în practică (1) (probabil datorită imperfecţiunilor tehnice).

La începutul anilor '70 grupurile teroriste de stânga, agenţi subterani, au încercat să obţină de la un ofiţer din Institutul American de Boli Infecţioase al Armatei Americane informaţii care ar fi putut fi utilizate pentru a contamina rezervele de apă din Statele Unite (1).

În anul 1972 în Chicago membrii unui ordin de dreapta – Soarele Răsare – care era dedicat creerii unei rase superioare, aveau stocate 30-40 kg de culturi bacteriene a agentului etiologic al febrei tifoide (B. Eberth), care urmau să fie folosite pentru contaminarea rezervoarelor de apă din mai multe oraşe din Vestul mijlociu (1).

În anul 1975 „Symbiouse Liberation Army" poseda un manual tehnic despre modul cum pot fi produse armele biologice (1).

În anul 1980 la un sediu din Paris al Fracţiunii Armatei Roşii a fost descoperit un laborator în care s-au găsit cantităţi apreciabile de toxină botulinică (12).

În 1993 a fost anunţată descoperirea unui alt laborator într-o casă de locuit din Paris în care se producea toxină botulinică; laboratorul era în legătură cu o celulă a Organizaţiei Germane, Bader Mainhof (1).

În anul 1983 FBI a arestat în nord-estul Statelor Unite doi fraţi care posedau o uncie de ricin (23).

În anul 1995 după mai multe cazuri în care s-au obţinut cu uşurinţă agenţi patogeni ce puteau fi utilizaţi la prepararea armelor biologice Centrul de Control şi Prevenţie al bolilor (CDC) Atlanta, Georgia, SUA a elaborat măsuri foarte stricte privind circulaţia acestora (12).

Atacul cu spori de B. antracis prin poştă din SUA în anul 2001 a fost semnalul că armele biologice şi bioterorismul sunt în mare actualitate, iar structurile statelor implicate în aspectele luptei împotriva bioterorismului trebuie să se mărească vigilenţa şi să se asigure de eficienţa măsurilor luate.

BIBLIOGRAFIE

1. **George W Cristopher, Theodore J Cieslak, Iulie A Pavlin, Edward M Eitzen Jr** – Biological Warfare A Historical Perspective JAMA, August 6 1997, Vol. 278, No. 5: 412-417.

1a. **Allen M. Marty** – History of the development and use of biological weapos Clinics in Laboratory Medicine, Vol. 21, No.3, Sept.2001, p.421-434.

2. History of Biowarfare and Bioterrorism http://www.hs.state.a.z.u.s./psh/edc/edrp/es/bthistor2.htm.

3. The United States and Biological Warfare: Secrets from the Early Cold War Korea by Stephen Endicott and Edward Hagerman, 274pp,wuth illus, Bloomington, Indiana University Press, 1998.

4. Biological Warfare in the 1940s and 1950s To the Editor Stephen Edicot, Edward Hagerman: To the Editor Martin Furmusesky; To the Editor Henry Wilde, JAMA August 2, 200, Vol.284, No.5 (Reprinted) p.561-562.

5. **Derbes VJ** – De mussis and the great plague of 1348: a forgotten episod of bacteriologic War. JAMA 1966; 196: 59-62.

6. **Stearn EW, Stearn AE** – The effect of Smallpox on the destiny of the Ameridian , Boston Mass: Bruce Humphries, 1945.

7. **Witcover J** – Sabotage at Black Tom: Imperial Germani's Secret Warfare in America, 1914-1917 Chapel Hill, N C ; Algonquin Booko of Chapel Hill, 1989.

8. **Robertson AG, Robertson LJ** – From asps to allegations: biological warfare in history Mil Med, 1995 160: 369-373.

9. **Berdal BP Omland T** – Biologiske vapen – Komvensjoverdg historikk Tidsskr Norlaegefaren, 1990; 110: 736-741.

10. **Harris SH** – Factories of Death New-York, NY: Routledge, 1994.

11. **Harris S** – Japanese biological warfare research on humans: a case study of Microbilogy and etichs. Ann. Ny Acad. Sci., 1992; 666 21-52.

12. **Williams P Wallace D** – Unit 731 Japon's Secret Biological Warfare in World War.II , New-York, N.Y: Free Press, 1989.

13. **Mitscherlich A Mielke F** – Medizim ohne Menshlichkeit: Darkumente des Nurnberger Azteprozesses. Frankfurt am Main, Germany: Fischer Taschenbuchvelog; 1983.

14. Stockholm International peace Research Institute (S.P.I.R.I.) – The problem of Chemical and Bilogical Warfare. New-York N.Y. Humanites, Press 1971; 1.

15. **Markee RJ, Steward R** – The decontamination of Gruinard Island Chem. Br., 1988; 24: 690-691.

16. **Harris R, Paxman JA** – A. Hygher form of Killing New-York N.Y.: HILL & Wang 1982.

17. **Tasolin VV, Berezhnal RV** – Exposure of Criminal activity of the Japanese Military authority regarding biological Warfare. Vaom. Med. Zh, 1985; 8: 26-29.

18. **Williamps P Walance D** – Unit 731: Japan's secret Biological Warfare in World War II New- York, N.Y: Free Press; 1989.

19. **King P.Z** – Bacteriogical Warfare Chim. Med. J. 1943; 61: 259-261.

20. U.S. Department of Army M.S. Army Activity in the U.S. Biological Warfare Programs. Washington D.C., U.S. Department of Army February 24; 1977; 2. Publication DTIC B 193427.

21. WHO Grup Consultants Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva Switzerland: World Health Organization, 1970.

22. **Sims NA** – The Diplomacy of Biological Desarmament, New-York, NY: Plenum Press 1983.

23. **Becket B** – Weapons of Tomorow New-York, N.Y.: Plenum Press 1983.

24. **Meselson M, Guillemin J Hugh-Iones M et al** – The Sverdlovsk antrax outbreak of 1979. Science 1994; 266; 1202-1208.

25. **Smith RJ** – Yeltsin blames '79 antrax on germ Warfare efforts Washington Post, June 16, 1992: A_1.

26. **Zilinskas RA** – Iraqis biological Weapons: the past as future? JAMA 1997; 278: 418-424.

27. **Goldestein I** – Saddam's biological Warfare Card. Washington Post, October 11, 1996: A_{24}.

C

ETIOLOGIA, MANIFESTĂRILE CLINICE, DIAGNOSTICUL, TERAPIA ŞI PROFILAXIA BOLILOR INFECŢIOASE, PRODUSE DE ARMELE BIOLOGICE. DATE SINTETICE

I. Generalităţi

Transformările **politice şi social-economice** care au avut loc la sfârşitul mileniului doi, perceperea Statelor Unite ca fiind cea mai mare **„putere militară convenţională"** (deţinătoare de arme convenţionale) şi apariţia grupurilor radicale, concentrate pe distrugerea a ceea ce aceştia consideră a fi dăunător („rău") au generat teama că organizaţiile teroriste, inclusiv statele care le sprijină, vor recurge la utilizarea „armelor biologice" împotriva civilizaţiilor (1).

Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a atras atenţia încă din anul 1970 **asupra potenţialului armelor biologice** (2).

OMS a estimat că 50kg de cultură de Bacillus anthracis sau Francisella Tularensis, diseminate asupra unui centru populat ar putea ucide sau îmbolnăvi populaţia de pe 20km^2, evoluţiile epidemiologice ar îmbrăca caracteristicile **„îmbolnăvirii în masă a populaţiei"** (2). În aceste condiţii serviciile de sănătate (Asistenţă Medicală şi Sănătate Publică) ar fi depăşite în a asigura asistenţa medicală, testările de laborator şi aprovizionarea cu materiale (2); sănătatea personalului medical ar fi în pericol.

Pentru a fi utilizaţi ca arme biologice „agenţilor biologici naturali" ai bolilor infecţioase li se exploatează particularităţile de virulenţă,

patogenitate, infectivitate (doza minimă infectantă), sensibilitatea la antibiotice rezistenţa în mediul înconjurător şi sunt „preparaţi" pentru a putea fi diseminaţi (de preferinţă aerosolizaţi) eficient.

Progresele realizate şi cercetările din domeniul microbiologiei, geneticii, imunologiei, biologiei moleculare, epidemiologiei au fost utilizate de către organizaţiile teroriste şi statele preocupate de perfecţionarea armelor şi războiului biologic, amplificându-se, virulenţa şi patogenitatea agenţilor naturali, transmisibilitatea (reducerea dozei minime infectante), rezistenţa la antibiotice şi vaccinuri, rezistenţa în mediul înconjurător prin tehnici de manipulare genetică, inclusiv crearea de dificultăţi în domeniul diagnosticului etiologic.

S-au creat agenţi etiologici noi care evoluează epidemiologic şi clinic diferenţiat de agenţii etiologici naturali. Corpul medical este confruntat cu o patologie infecţioasă nouă diferită de cea naturală realizată prin intervenţia umană asupra agenţilor biologici (etiologici) ai bolilor infecţioase.

II. Clasificarea agenţilor biologici naturali utilizaţi ca arme biologice

Clasificarea armelor biologice este într-o bună măsură provizorie şi dependente atât de descoperirea unor agenţi etiologici noi, cât şi de progresele în microbiologie, imunologie, genetică, epidemiologie, de perfecţionare a mijloacelor de producţie, depozitare şi diseminare cu tehnici şi costuri convenabile celor care îşi asumă răspunderea să le utilizeze (tabelul 1).

La lucrările simpozionului european asupra Bioterorismului (Stockholm iunie 2002) s-a apreciat că s-ar putea recurge la utilizarea ca armă biologică a unei suşe de virus gripal cu o virulenţă similară celui care a provocat moartea unui număr de tineri „mai mare decât armele de foc" – în cursul celui de-al doilea război mondial: 20.000.000, o perspectivă pe cât de reală, pe atât de îngrijorătoare). Exemplul gripei nu este singular!

Cercetările recente de biologie moleculară au adus în actualitate o clasă nouă de arme biologice – Bioregulatorii – compuşi organici naturali ai celulelor organismelor vii care reglează diverse procese naturale (citokine, eicosanoide, hormoni, enzime proteolitice).

Tabelul 1

- La Lucrările Simpozionului European asupra bioterorismului, June 2002 Stockholm, au fost prezentate caracteristicile **„Agentului bioterorist ideal"*.**
  - Să poată fi produs în cantităţi mari
  - Să rămână stabil la fluctuaţiile de temperatură
  - Să fie stabil în apă şi hrană
  - Să fie greu de identificat (particularitate a toxinelor)
  - Să fie rezistent la antibiotice, modificat genetic
  - Să poată fi pregătit sub formă de aerosoli sau transformat în armă biologică prin altă metodă
  - Să producă mortalitate mare
  - Populaţia-ţintă să nu fie imunizată împotriva agentului
- ***Clasificarea agenţilor biologici / armelor biologice*****

  Grupa A
  - Pot fi diseminate uşor / se transmit interuman
  - Produc mortalitate mare
  - Pot induce dezorganizare şi panică publică
  - Antrax (Bacillus Anthracis)
  - Variola (Variola Major)
  - Pesta (Yersinia pestis)
  - Tularemia (Francisella Tularensis)
  - Toxina Botulinică (Clostridium botulinum)
  - Filovirusuri (Ebola şi Marburg)
  - Arenavinsuri (Lassa şi Junin)

  Grupa B
  - Pot fi diseminate moderat-uşor
  - Morbiditate moderată; mortalitate mică
  - Febra Q (Coxiella bumetti)
  - Bruceloza (Brucella spp)
  - Morva (Burkholderia mallei)
  - Alfavirusuri (virusuri variate care produc encefalo-mielită)
  - Toxina Ricin (Ricinus Comunis – ulei de ricin)
  - Epsilontoxin (Clostridium perfringens)
  - Enterotoxina B (Staphylococus aurens)
  - Bacterii şi protozoare care pot fi răspândite prin apă şi/sau hrană

* Gedes, European Symposion on Bioterrorism Stockholm, June, 2002 ESCMID NEWS 2002 (pg. 21)
Adaptat după: Biological Diseases Agents/Listing Center for Disease Central, Atlanta, Georgia, SUA, Lancet 2000; 356; 1179

În acelaşi timp trebuie luate în consideraţie particularităţile agroterorismului atât pentru implicaţiile directe, economice, asupra şeptelului şi produselor vegetale cât mai ales ca rezervor epidemiologic cu diversitate etiologică şi morbiditate specifică umană, cu o dinamică demnă de luat în seamă, inclusiv prin posibilităţi (nu foarte frecvente, dar existente) de a depăşi barierele speciilor prin combinaţie şi selecţie genetică naturală sau indusă la alte specii, inclusiv la om.

III. Manifestări clinice produse de agenţii biologici implicaţi în „Atacul cu arme biologice"

Cu toate că spectrul potenţial al ameninţărilor teroriste se întinde de la păcăleli şi agenţi biologici neletali la agenţi biologici provocatori „de îmbolnăviri în masă" şi numeroase decese „focalizarea medicală" se concentrează asupra celor din urmă (1) (tabelul 2).

Tabelul 2

Manifestări clinice (la debut)	Agentul biologic
Respiratorii	
Boală asemănătoare gripei	Variola, Tularemia, Ebola, Febra Lassa, Febra Q
Laringita	Antrax,
Dispnea	Pesta, Tularemia, Febra Q, Hantavirus
Dermatologice	
Vezicule*, Bule*, Peteşii, Purpură,	Variola, Ebola, Febra Lassa, Hantavirus, Sindromul febrei hemoragice,
Ulceraţii	Antrax, Tularemie
Cardio-vasculare	
Colaps, şoc	Ricin, Hantavirus, Pesta pulmonară septicemică, Antrax inhalaţional
Neurologice	
Periferice	Botulismul
Centrale	Ebola
Meningită	Antrax, Pestă
Renale	
Oligurie	Hantavirus
Gastro intestinale	
Hematemeză	Antrax
Diaree	Toxina Shiga, Enterotoxină stabilă coccilă B.

* Multe dintre bolile care se manifestă cu peteşii sau vezicute cutanate debutează cu macule şi/sau papule

** Modificat după: Chemical – Biological Terrorism and its impact on children. A subject review, American Academy of Pediatrix Committee on Environmental Health and Committee on Infections Diseases Pediatrics vol. 105 nr. 3 March 2000 p.886

Antraxul

Agentul etiologic al antraxului, Bacillus anthracis este un bacil gram pozitiv, sporulat; rezervorul natural este solul în care persistă îndelungat (decenii) şi dezvoltă forme vegetative la

gazdele infectate (1). Animalele (cornute, oi, capre, cai) se infectează cu spori în cursul păscutului, dacă au leziuni pe mucoasa digestivă. Oamenii se infectează cu antrax prin inocularea leziunilor minore (cutanate sau de pe mucoasa digestivă) cu spori proveniţi din produsele animalelor infectate (pielea, lâna sau alte produse); ingestia sporilor în hrana contaminată; inhalarea de spori în cursul prelucrării lânii în industria lânii sau mica industrie casnică (3).

Există dovezi că unele ţări au transformat sporii de antrax în arme; moartea a cel puţin 66 de persoane după o răspândire accidentală a unei foarte mici cantităţi de spori de antrax subliniază potenţialul de armă biologică a acestui agent biologic (4).

1. **Tabloul clinic** al antraxului se prezintă sub trei forme clinice (3, 5).
   1. Inhalaţional (3, 5);
   2. Gastrointestinal;
   3. Cutanat.

   1. Antraxul inhalaţional

Răspândirea sporilor de antrax sub formă de aerosoli este metoda preferată pentru atacul biologic terorist. Sporii inhalaţi ajung în tractul respirator inferior, sunt fagocitaţi de macrofagele tisulare şi transportaţi în ganglionii limfatici hilari şi mediastinali, unde germinează în forme vegetative, bacili, care elaborează toxina şi produc mediastinita necrozantă hemoragică (4, 6, 7).

a. **Simptomatologia** de debut a antraxului pulmonar: febră, adinamie, oboseală şi tuse neproductivă; poate evolua 1-2 zile sau mai rapid, constituind insuficienţa respiratorie severă. La 50% dintre bolnavi poate apărea bacteriemia, şocul septic, metastaze (meningite) şi decesul în următoarele 24-48 de ore. După ce simptomele de antrax inhalaţional apar, tratamentul este aproape întotdeauna ineficient.

b. **Diagnostic şi tratament**

Semnele fizice sunt nespecifice. Radiografia toracică evidenţiază lărgirea mediastinului asociată cu revărsat pleural dar fără infiltrate pulmonare. În sângele periferic s-a putut evidenţia prin Coloraţia Gram B anthracis; în evoluţia bolii, târziu, se poate izola B. anthracis în hemoculturi. Toxemia evoluează paralel cu bacteriemia şi poate fi detectată printr-un test ELISA începând din ziua a doua sau a treia (în

antraxul inhalaţional experimental). Testul rapid (PCR) poate fi util pentru un diagnostic rapid (dar numai în primele 24 ore de la inhalaţie) efectuat pe culturile din secreţiile nazale realizabil în 2 ore. Pentru eventuali expuşi la spori aerosalizaţi de antrax, tehnica PCR poate fi eficientă în supraveghere.

c. **Tratamentul etiologic** se efectuează cu penicilină i.v. 2 milioane la 2 ore. În experiment, asocierea de streptomicină s-a dovedit benefică. B. anthracis izolat din culturi naturale este sensibil la: eritromicină, cloramfenicol, gentamicină. În absenţa testelor de sensibilitate **tratamentul** etiologic trebuie instituit la primele semne de boală cu ciprofloxacină i.v. (400mg la 8-12 ore).

c. **Tratamentul suportiv** este direcţionat pentru: şoc, deficitul de volum şi asigurarea funcţionării normale a căilor respiratorii.

3. **Vaccinarea** se practică astfel: 6 doze subcutanate la 0, 2 şi 4 săptămâni apoi la 6, 12 şi 18 luni, urmate de rapel anual. Datele experimentale pe maimuţe (rhesus) confirmă protecţia.

Dacă există informaţii că este iminent un atac terorist cu antrax sau mai ales dacă acesta a avut loc, persoanelor neimunizate li se administrează profilactic ciprofloxacină (500mg pe cale orală de 2ori/zi) şi se începe seria de vaccinări. Dacă atacul cu antrax este confirmat se continuă chimioprofilaxia pentru cel puţin 4 săptămâni şi, ideal, până când toţi cei expuşi primesc cel puţin trei doze de vaccin (9, 10).

4. **Perspective.** Un nou vaccin bazat pe B. anthracis cu gene AB de Cerolysin clonate de la Bacillus cereus a fost capabil „să învingă" vaccinul viu atenuat preparat din spori pe un model aplicat pe hamster. Acest microorganism a determinat un mare interes. Eficienţa antigenului protectiv împotriva acestui microorganism trebuie studiată empiric, pentru că antigenul protectiv şi vaccinul viu atenuat preparat din spori produce un răspuns imunologic foarte diferit (1).

Candidatele pentru noile vaccinuri în studiu, includ antigen recombinat protectiv şi un antigen protectiv ADN plasmid codat (1).

Bruceloza

1. Agentul etiologic al Brucelozei, Brucella, este un cocobacil, gram negativ, mic, care creşte încet, aerob, netoxigen. În mod clasic există

şase specii de Brucella (12). Fiecare specie infectează o gazdă animală provocând de obicei infertilitate şi avort. Au fost descrise recent noi specii de Brucella care infectează mamiferele marine (13).

Pentru om sunt patogene patru specii: Brucella melitenis, de obicei infectează capra; Brucella suis infectează de obicei porcul; Brucella abortus infectează de obicei cornutele şi Brucella canis, infectează de obicei câinele. Omul se infectează prin lapte sau produse din lapte infectat şi carne crudă sau expunere profesională la animale infectate (1).

Infecţia nu se trasmite interuman cu excepţia transmiterii prin placentă sau lapte de la mama infectată la făt sau copilul alăptat.

Brucella este foarte infecţioasă sub formă de aerosoli şi provoacă frecvent infecţii de laborator (14). Brucella este sensibilă la dezinfectanţii folosiţi în laborator şi la căldură, dar este rezistentă 6 săptămâni în praf şi 10 săptămâni în sol sau apă (1). Diseminarea cu armă biologică se face prin bombe (mici) sau aerosoli uscaţi (1).

2. Tabloul clinic

Brucella este parazit facultativ intracelular al macrofagelor cu localizare în organe, în special în: plămâni, splină, ficat, sistemul nervos central, oase, articulaţii - sinovium şi măduvă (1, 9, 10). Simptomele nu diferă în funcţie de calea de infecţie (orală, aerosoli sau cutanată). Debutul este dominat de febră, frisoane şi oboseală (i, 9, 10). La 20% dintre bolnavi apare simptomatologia pulmonară (tuse, dureri toracice, de tip pleuretic), dar numai foarte rar apare pneumonia (1, 9). În jur de o treime dintre bolnavi au simptome osteo-articulare şi vertebrale (1, 9, 10). Cea mai comună localizare este sacroileita, artrite monoarticulare sau panciarticulare şi osteomielită vertebrală (1, 9, 10, 16). Aproximativ 5% dintre bărbaţi dezvoltă orhiepididimita (17). Hepatita granulomatoasă este larg răspândită dar asimptomatică (1). Se pot forma abcese în ţesuturile profunde dacă boala nu este tratată pe o perioadă lungă de timp. Endocardita şi infecţile sistemului nervos central sunt rare dar prezente în aproape toate cazurile de deces, aproximativ 5% din cazuri (1). Simptomele sistemice pot dura săptămâni sau luni.

Starea multor bolnavi se ameliorează chiar în absenţa terapiei cu antibiotice dar recăderile sunt frecvente. Tulburările hematologice, anemia, neutropenia, trombocitopenia sunt prezente la un număr redus de bolnavi.

3. Diagnostic şi tratament

Simptomele şi semnele clinice ale Brucellozei sunt nespecifice. Testele serologice pot susţine un diagnostic sigur. Este recomandabil să se obţină culturi din sânge, măduvă sau alte focare lezionale înainte de administrarea antibioticelor.

Brucella creşte încet dar corespunzător pe mediile de cultură convenţionale. Culturile trebuie păstrate 6 săptămâni şi trebuie făcute „sub culturi oarbe" pe plăci cu agar îmbogăţit. Tehnica PCR poate fi de folos în diagnostic.

Terapia etiologică se efectuează cu combinaţii de antibiotice din cauză că tratamentul cu un singur antibiotic dă rezultate nefaste sau recăderi. Combinaţia de 200mg/zi doxaciclină oral şi 600-900mg/zi rifampicină oral pe durata a 6 săptămâni poate fi aplicată cu eficienţă.

Trimetropim – sulfametoxazolul oral poate înlocui rifampicina. Eficienţa tratamentului sau recăderile pot apărea în 10-15% din cazuri după tratamentul oral. Combinaţia între doxaciclină 6 săptămâni oral, cu streptomicină pentru 2 săptămâni sau gentamicină pentru prima săptămână pare a fi mult mai eficientă şi urmată de mai puţine recăderi. Pentru infecţiile osoase şi articulare, leziunile endocardice şi ale SNC se asociază streptomicina sau alt aminoglicozid, iar durata terapiei se prelungeşte. Tratamentul endocarditei necesită de obicei înlocuirea valvei. Nu există în uz un vaccin împotriva Brucellozei la om.

Pesta pulmonară

1. Etiologie: Yersinia pestis, agentul etiologic al pestei, este un bacil gram-negativ din familia enterobacteriaceelor, are numeroase şi diverse rezervoare animale: rozătoare, veveriţă, câinele sălbatic şi pisica. Transmiterea de la animal la om se face de către purici, prin picături respiratorii de la animale la om sau direct de la om la om.

2. Tabloul clinic

Formele clinice de pestă:

a. bubonică;
b. septicemică;
c. pneumonică (1, 9, 10, 19).

Incubaţia este scurtă 2-5 zile. Bolnavii de pestă pneumonică primară prezintă tabloul unei pneumonii acute, adesea fulminantă, care debutează cu febră înaltă, cefalee, frisoane, mialgii, tuse cu

expectoraţie hemoptoică şi semne clinice de septicemie (18). Pe radiografia pulmonară apar semne de bronhopneumonie. Pesta pulmonară progresează rapid: dispnee, stridor şi cianoză, în final pot apare echimoze, insuficienţă respiratorie şi şoc, urmate de moarte într-un interval de 1-5 zile de la debut (1, 9, 10).

3. Diagnostic şi tratament

Pe frotiuri din sângele periferic, ganglioni (aspirat ganglionar), spută sau alte specimene clinice colorate gram se evidenţiază cocobacili gram negativi, fapt care susţine diagnosticul de pestă; coloraţia imunofluorescentă pentru capsulă întăreşte diagnosticul. Culturile din sânge, spută sau aspiratul ganglionar confirmă diagnosticul. Y. pestis creşte încet, la temperatura standard de incubaţie, iar sistemele automate pot să-l identifice greşit din cauza întârzierii reacţiilor biochimice. Multe suşe de Y. pestis produc antigenul F1 de capsulă detectabil in vivo prin tehnica ELISA. Creşterea titrului de anticorpi de 4 ori susţine de asemenea diagnosticul. Streptomicina, tetraciclina, cloramfenicolul şi gentamicina sunt eficiente în forma bubonică de pestă mai ales dacă terapia începe până la 24 ore de la debutul bolii; pesta pneumonică este întotdeauna fatală dacă tratamentul etiologic nu este instituit în primele 24 ore. Streptomicina se administrează i.m. în doză de 30 mg/kgc/zi divizată în 2 doze pe durata a 10 zile. Se poate recurge la gentamicină în lipsa streptomicinei. Cloramfenicolul administrat i.v. este recomandat în meningita pestoasă şi în cazurile compromise circulator. Doxiciclina i.v. (200 mg doză iniţială, urmată de 100 mgr la 11 ore) pe durata a 10-14 zile este de asemenea eficientă. Datele experimentale privind eficienţa fluorochinolonelor nu au fost încă evaluate la om. Betalactaminele sunt contraindicate în terapia pestei umane în ciuda activităţii în vitro împotriva Y. Pestis.

Terapia suportivă include soluţii cristaloide şi monitorizare hemo-dinamică.

Există un vaccin preparat din germeni totali de Y. pestis pentru cei expuşi la risc, dar care nu se mai produce din anul 1999 şi care se administra pentru profilaxia pestei bubonice dar era considerat ineficient pentru pesta pulmonară (1). Rezultatele studiilor preliminare pe animale a unui vaccin recombinat care cuprinde fuziunea proteinei cuprinse în antigenul Capsular Fi şi antigenul V este recomandat pentru protecţia faţă de pesta bubonică şi infecţia prin aerosoli cu Y. pestis (20).

Febra Q

Febra Q este o zoonoză febrilă cu distribuţie mondială, apare ca rezultat al contactului cu animale care fac parte din şeptelul domestic (îndeosebi oi, cornute şi capre). Infecţia este produsă de Coxiella Burnetti, microorganism (asemănător ricketsiilor) localizat obligatoriu intracelular cu virulenţă slabă dar cu „infectivitate remarcabilă", un singur microorganism inhalat poate induce boala (21).

C. Burnetti produce o formă asemănătoare sporilor care poate induce infecţia, *după expunerea indirectă la animalele infectate sau produsele animaliere infectate* (22, 23, 24). „Sporii (asemănători cu sporii) rezistă la căldură şi uscăciune pe suprafeţe „neanimate" şi asigură persistenţa în mediul înconjurător pentru săptămâni sau luni după ce un animal a părăsit zona; poate fi răspândit de vânt şi transmite infecţia la distanţe de km de sursă (24).

Febra Q este recunoscută ca armă biologică cu grad de infectivitate şi producere de îmbolnăviri asemănătoare Antraxului deşi nu produce letalitate. (2)

Tabloul clinic

Simptomatologia febrei Q nu este caracteristică; 50% dintre cazuri sunt doar seroconversii asimptomatice. Debutul febrei Q poate fi brusc sau lent, cu febră, frisoane, cefalee, fatigabilitate, anorexie şi pierderea în greutate. Mialgia reprezintă un semn obişnuit în timp ce artralgia este mai rară. Tusea apare târziu în cursul bolii şi poate reprezenta o suferinţă importantă. Într-un număr mic de cazuri apar durerile toracice de tip pleuretic sau retrosternale. Deşi nu apare o erupţie caracteristică, pot apărea manifestări cutanate. Temperatura fluctuează cu vârfuri de 39,4 - 40,6°C; la aproximativ 25% din cazuri febra poate evolua bifazic, perioada febrilă poate dura 13 zile maximum. Semnele neurologice apar în 23% din cazuri.

Ralurile pulmonare sunt semnul pulmonar cel mai frecvent întâlnit, apar frecături şi revărsate pleurale, ca şi semne de condensare pulmonară. Hepato şi splenomegalia deşi apar sunt rare. Semnele radiografice pulmonare pot apărea în 50% dintre cazuri şi sunt descrise diferit în publicaţii diferite dar pot persista mai multe luni. Pot coexista semne radiografice pulmonare asociate cu absenţa simptomato logiei pulmonare şi invers.

Probele de laborator pot susţine afectarea hepatică de tip hepatită acută. Leucograma este normală sau prezintă uşoară anemie sau trombocitopenie.

Mortalitatea în febra Q este mică, chiar fără tratament, iar boala cronică manifestată prin endocardită este foarte rară (1). În 32% din cazuri oboseala durează câteva luni după infecţia acută.

Diagnostic şi tratament

Diagnosticul de febră Q este susţinut de detectarea anticorpilor serici prin metode obişnuite: imunoflorescenţă indirectă şi ELISA, îndeosebi după 2-3 săptămâni de la debutul bolii, după 2-3 luni de la debututl bolii acute titrul anticorpilor creşte de 3-4 ori şi poate persista ani de zile. Infecţia cronică este atestată de persistenţa la nivelurile semnificative a titrului de anticorpi.

Tratamentul scurtează evoluţia bolii şi o poate preveni dacă este aplicat în timpul incubaţiei; tetraciclina rămâne tratamentul de elecţie în boala acută.

Vaccinul care a făcut proba epidemiologică, se utilizează în Australia, produce reacţii la locul de inoculare. Există un test cutanat intradermic care probează imunitatea în caz de pozitivitate şi contraindică vaccinarea.

Tularemia

Tularemia este o zoonoză care se transmite omului în condiţii naturale „prin inocularea pielii şi mucoaselor cu sânge sau lichide tisulare" de la animalele infectate sau prin înţepături de către puricii de căprioară, ţântari sau căpuşe infectate (1). De asemeni, mai rar, infecţia poate fi transmisă prin praf contaminat sau ingestia de hrană ori apă contaminată. Expunerea respiratorie prin aerosoli induce tularemia tifoidică care are adesea o componentă pneumonică (1, 9, 10). Francisella Tullarensis, agentul etiologic al tularemiei, este un cocobacil mic, gram negativ, imobil, facultativ intracelular; a fost transformată în armă biologică de către mai multe ţări (9).

Tabloul clinic

Tularemia apare la om sub două forme clinice depinzând de calea prin care s-a produs infecţia: ulceroganglionară şi tifoidică. Omul se infectează dacă inhalează sau i se introduce intradermic 10-50 microorganisme (doza minimă infectantă).

Forma clinică ulceroganglionară, forma comună de boală, se produce în urma inoculării, prin piele sau mucoase, a sângelui sau lichidelor animalelor infectate.

Forma tifoidică care urmează inhalării de aerosoli reprezintă 15-25% dintre formele clinice. Forma tifoidică sau septicemică se manifestă cu febră, prostraţie şi pierdere în greutate dar fără adenopatii (25, 26). Pot apărea simptome respiratorii, disconfort retrosternal şi tuse neproductivă. Examenul radiologic evidenţiază semne de pneumonie, asociată cu revărsat pleural, în majoritatea cazurilor de tularemie, dar sunt mult mai frecvente în forma tifoidică. În această formă clinică (tifoidică) lipsa tratamentului poate induce o mortalitate de 35% (26, 27).

Diagnostic şi tratament

Diagnosticul poate fi stabilit prin izolarea F. Tullarensis din sânge, spută, leziuni de pe piele şi mucoase dar necesită condiţii de cultivare deosebite. Diagnosticul este îngreunat şi de absenţa semnelor specifice şi „sărăcia" istoricului.

Diagnosticul se stabileşte mai eficient retrospectiv (serologic).

Tratamentul de elecţie se face cu streptomicină: 90mg/kg corp/zi divizată în două doze, administrată parenteral 10-14 zile.

Gentamicina (3-5mg/kg corp/zi) administrată parenteral 10-14 zile este de asemenea eficientă. După terapia cu tetraciclină şi cloramfenicol apar recăderi. Deşi experienţa clinică este limitată se pare că, ciprofloxacina este eficientă. Infecţiile de laborator sunt obişnuite, dar transmiterea interumană este neobişnuită şi nu se recomandă izolarea respiratorie.

Există un vaccin viu atenuat; modelele experimentale susţin profilaxia cu doxaciclină şi ciprofloxacină. Inhalarea de ciprofloxacină liposomală încapsulată pare promiţătoare pe modele animale şi poate reprezenta o perspectivă de viitor pentru profilaxia postexpunere şi terapia după un atac cu arme biologice.

Variola

Istoric şi actualitate

Ultimul caz de variolă a fost diagnosticat în anul 1977 în Somalia; OMS a declarat în 1980 că variola umană a fost eradicată; nu există rezervor animal de variolă, totuşi maimuţele sunt

susceptibile la infecţie. Epidemiile naturale de variolă au fost stăpânite prin vaccinarea rapidă a contacţilor primului caz.

OMS a decis, după un accident de laborator (29), să acorde, în condiţii de securitate maximă, avizul de depozitare, pentru scopuri de cercetare a virusului variolic de către: Center for Diseases Central and Prevention (CDC) Atlanta Georgia şi NPO (Scientific and Production Association), VECTOR în Regiunea Novosimbirsk a Rusiei. Există suspiciunea că şi în alte „depozite clandestine" se găseşte virusul variolic. Infectivitatea sub formă de aerosoli, mortalitatea mare, stabilitatea virusului (şi posibila transmitere a virusului maimuţelor „monkeypox virus") îi conferă acestuia oportunitatea de a prezenta o ameninţare potenţială în scenariile războiului biologic şi ale terorismului biologic (2, 30, 31).

Opiniile despre „**capacitatea limitată** – a virusului variolic de a fi utilizat ca armă biologică în condiţiile declanşării unui „atac biologic" par de-a dreptul nerealiste. (32)

Există informaţii că la începutul anilor '90 o ţară avea alocate 20 tone de virus variolic şi poseda mijloacele balistice intercontinentale pentru a transporta bombe încărcate cu virus (33).

Recurgerea la manipulări genetice ar putea amplifica virulenţa pentru oameni a virusurilor pox (monkeypox) şi ar crea probleme serioase de sănătate publică. Informaţii recente atestă că monkeypox virus se transmite interuman în populaţia nevaccinată şi produce între 15-30% mortalitate (34).

Eficienţa iniţierii unor campanii de vaccinare împotriva variolei ar avea un rezultat limitat din cauza existenţei în număr mare a persoanelor imunocompromise (infecţii HIV, transplante de organe şi chimioterapie anticanceroasă).

Tabloul clinic

După expunerea la aerosoli, virusul variolic traversează tractusul respirator şi ajunge în ganglionii limfatici regionali, se replică, induce viremie urmată curând de rash. În cursul prodromelor, înainte de a reproduce leziunile pox – virusul variolic poate fi cultivat din sânge.

Debutul brusc al manifestărilor clinice este marcat de toxicitate sistemică, oboseală, febră, frisoane, vomă, cefalee şi dureri de spate; 15% dintre bolnavi prezintă delir (1).

Aproximativ 10% dintre bolnavii cu pielea albă prezintă rash în această perioadă. După 2-3 zile apare exantemul concomitent cu rash-ul discret, de pe faţă, mâini şi antebraţe. Mucoasele răspândesc secreţii orofaringiene infecţioase în primele zile ale bolii eruptive (35).

Secreţiile respiratorii sunt cele mai importante dar nu singurele căi de transmitere a virusului la contacţi. După rash-ul apărut pe extremităţi, acesta se răspândeşte pe trunchi în cursul săptămânii următoare. Elementele eruptive progresează rapid de la macule la papule, la vezicule pustuloase. Leziunile sunt mult mai numeroase pe extremităţi şi pe faţă; această distribuţie centrifugă a erupţiei are importanţă majoră în diagnostic. Spre deosebire de varicelă, leziunile cutanate din variolă evoluează sincron cu stadiul de dezvoltare. În a doua săptămână de la debut pustulele formează cruste care se desprind, lăsând dedesubt cicatrice definitive. Virusul se reduce cantitativ, în secreţiile faringiene, conjunctivale şi poate fi recuperat din cruste în cursul convalescenţei; bolnavii sunt consideraţi infecţioşi până se desprind crustele.

În ultimul secol variola (major) a produs mortalitate între 3% şi 30% la persoanele vaccinate şi respectiv nevaccinate (32). În formele clinice severe de variolă (major) „flat-type and hemoragic type smallpox – mortalitatea este mult mai mare; cauza morţii este bronhopneumonia (1).

O boală înrudită cu variola „monkey pox" apare în Africa şi este greu de diferenţiat de variolă, cu excepţia hipertrofiei ganglionare cervicale şi inghinale care o caracterizează. Complicaţia bacteriană pulmonară, pneumonia, se asociază cu peste 50% mortalitate (36).

Diagnostic şi tratament

În condiţiile eradicării variolei endemice, clinicienii trebuie să distingă formele fruste de variolă, de varicellă, eritemul multiform bulos sau dermatitele alergice de contact. Multe persoane expuse răspândesc virusul prin secreţiile faringiene fără să prezinte semne clinice. Unii contacţi apropiaţi pot păstra virusul în faringe fără să dezvolte boala şi astfel susţin transmiterea secundară (37).

Diagnosticul definitiv trebuie realizat rapid întrucât este nevoie urgentă să se instituie carantina şi să se ia măsurile de prevenirea panicii.

Prezenţa virionilor caracteristici în microscopia electronică sau a corpusculilor Guarnieri în microscopia optică este utilă în diagnostic dar nu discriminează variola de varicelă, variola maimuţelor (monkey pox) sau cow pox (variola vacilor). Metoda tradiţională de cultivare a virusului pe membrana conialantoidă a oului de găină este veche, tehnicile de diagnostic PCR permit mai multă acurateţe şi sunt mai eficiente în discriminarea între variolă şi alte ortopoxvirusuri (38).

Clinicianul trebuie să fie pregătit să recunoască un exantem vezicular cu potenţial de variolă şi să iniţieze contramăsurile adecvate. Fiecare caz confirmat de variolă trebuie considerat ca o urgenţă internaţională şi raportat „în scris" la autorităţile de sănătate publică.

Se impune izolarea respiratorie a contacţilor şi se aplică măsuri de carantină pentru 17 zile a tuturor contacţilor cu cazul index în special a acelor nevaccinaţi. Se începe vacinarea tuturor persoanelor expuse la: virusul variolic transformat – în armă biologică sau la un caz clinic de variolă. Transmiterea nazocomială a variolei necesită contact strâns cu persoanele din apropiere dar există pericolul potenţial de transmitere aeriană (39). Bolnavii sunt infecţioşi din momentul debutului exantemului, mai obişnuit din ziua a 3-a – a 6-a după debutul febril. Transmisibilitatea este mult crescută la persoanele care prezintă tuse; transmiterea indirectă prin lenjeria de pat contaminată este frecventă.

Nu există un agent chimic eficient împotriva variolei dar nuceloizi fosfonaţi (ciclofovir, adefovir, didivoxil, sitenofovir, activi pe virusurile ADN includ şi pox virusurile). Cidofovirul şi-a demonstrat eficienţa împotriva poxviridelor (1, 10). Vaccinarea cu vaccinul clasic este eficientă. Protecţia se reduce pe măsura creşterii intervalului de la vaccinare. Revaccinarea se impune în cazul unui atac cu arme biologice. Dacă revaccinarea se efectuează în primele zile după expunere, protecţia este posibilă mai ales la cei care au avut o primă vaccinare anteriar. Guvernul SUA a stocat 40 milioane doze de vacin în anul 2003, a reluat vaccinarea selectivă în armată şi a luat decizia vaccinării populaţiei civile la solicitare.

Encefalitele virale

Date generale

Virusurile encefalitelor equine de est şi de vest (VEE, EEE şi WEE) fac parte din genul alfavirus a familiei Togaviride. Mai multe

caracteristici ale acestor virusuri le oferă posibilitatea de a fi „weaponizate" (transformate în arme biologice).

În mod natural aceste virusuri sunt transmise de ţânţari, dar se transmit foarte eficient şi prin aerosoli. Un sistem ieftin şi simplu poate asigura producţia unor cantităţi mari de virus care este relativ stabil în cursul depozitării şi manipulării. Surse de virus uşor de procurat pot produce infecţie, incapacităţi şi decese. Alfavirusurile pot fi manipulate genetic şi supuse tehnologiei recombinante ADN (1). Aceste particularităţi pot servi şi la prepararea de vaccinuri sigure şi eficiente. (42)

VEE are subtipuri distincte, subtipurile: IA, IB şi IC sunt patogenice pentru cai şi pot provoca epizootii explozive însoţite de boala epidemică umană (1). Susele de virusuri enzootice (ID, IE, IF, II. III. IV, V şi VI) nu sunt virulente pentru cabaline dar au cicluri de transmitere care implică rozătoare şi ţânţarul Culex (1).

Epidemiologia encefalitei equine la om este strâns legată de ecologia virusurilor în focarele endemice naturale.

Răspândirea largă a VEE (encefalita equina venezueleană) în afara zonelor cu focare naturale endemice, în absenţa vectorului ţânţar sau bolii cailor trebuie privită cu suspiciune şi ar putea presupune o răspândire nenaturală a virusului ca armă biologică în mediul înconjurător.

Tabloul clinic

Virusurile encefalitelor equine (cailor): VEE (encefalită equină venezueleană); EEE (encefalită equină de Est); WEE (encefalită equină de Vest) determină, la om, afectare generală şi encefalită; afectarea generală se manifestă ca boală sistemică, sindrom viral febril (febră, cefalee, mialgii).

Existenţa bolii şi morţii la cai alături de evoluţia epidemică a unei boli febrile sugerează o expunere masivă la alfavirusuri. Sechelele infecţiei cu alfavirusuri sunt foarte variate. În funcţie de virusul implicat, encefalita produsă de alfavirusuri se prezintă cu simptomatologie complexă: febră, cefalee, confuzie, obnubilare, disfagie, convulsii, pareze, ataxie, mioclonii sau paralizii de nervi cranieni.

O caracteristică esenţială a VEE ca armă biologică o constituie faptul că evoluţia la om este totdeauna simptomatică (43). Bolnavii manifestă: prostraţie, frisoane, febră înaltă (38,5°-40,5°), cefalee şi oboseală.

Durerile faringiene, fotofobia, mialgia şi voma sunt frecvente, dar numai 0,4-4% dezvoltă semne neurologice. Supravieţuitorii după VEE recuperează complet implicaţiile neurologice.

Manifestările clinice în EEE şi WEE sunt similare. Adulţii prezintă în mod obişnuit sindroame febrile cu durata de 11 zile înainte de debutul bolii neurologice (44). Simptomatologia debutează cu adinamie, cefalee, febră, urmate de greaţă şi vomă. Viremia este detectabilă în perioada febrilă (1). În următoarele zile, simptomatologia se intensifică, se adaugă, apoi coma. Nu se cunoaşte morbiditatea şi mortalitatea în transmiterea infecţiei prin aerosoli.

În toate cazurile de encefalită equină virală, apare leucopenie precoce, urmată apoi de leucocitoză; creşterea asparattransaminazelor serice în VEE; implicaţia sistemului nervos central se determină modificări ale LCR: pleiocitoză limfocitară.

EEE (encefalita equină de est) este cea mai severă dintre encefalitele arbovirale (1): mortalitate crescută şi sechele neurologice (45). Mortalitatea este estimată la 50-75%, dar infecţiile medii şi asimptomatice nu sunt raportate. Până la 30% dintre supravieţuitori se vindecă cu sechele neurologice: convulsii, paralizie spastică, neuropatii ale nervilor cranieni (1). Ca şi infecţia cu VEE, WEE este mai puţin virulentă pentru adulţi decât pentru copii, cu mortalitate şi sechele neurologice mai reduse. Vârstnicii şi copiii cu WEE dezvoltă mai multe sechele şi mortalitatea este de 10%. Mii de bolnavi rămân cu deficienţe motorii, iar copiii dezvoltă sechele invers proporţionale cu vârsta.

Diagnostic şi tratament

Testele serologice şi izolarea virusului asigură diagnosticul de encefalită cu alfavirusuri. În primele zile de la debut, în cursul bolii nespecifice febrile, se poate izola virusul din serul bolnavilor sau chiar din spălătură faringiană; viremia este greu de probat după apariţia semnelor de encefalită, dar se poate recurge, cu succes, la hemaglutino inhibare, ELISA şi seroneutralizare începând din a doua săptămână de boală. În etapa acută sunt prezenţi anticorpii I.G.M. Neutralizarea încrucişată sau analiza secvenţelor de nucleotizi pot identifica subtipurile de VEE: testele de neutralizare elimină reacţiile încrucişate cu alte alfavirusuri. Virusul a fost izolat din LCR (în cursul vieţii) şi din creier (postmortem).

Nu există tratament specific pentru encefalitele cu alfavirusuri.

Tratamentul este simptomatic (anticonvulsivant şi protecţia căilor respiratorii). În WEE este necesar să se recurgă uneori la medicaţie antitermică agresivă. Experienţa a arătat că terapia cu seruri neutralizante este ineficientă în cazurile în care s-au instalat semnele de afectare a creierului. Protecţia împotriva infecţiei transmisă parenteral cu virusurile encefalitelor equine este bine codificată dar transmiterea prin aerosoli este greu de combătut.

Vaccinul împotriva VEE a protejat eficient personalul de laborator, dar vaccinul este reactogen (mai mult de 20% dintre cei vaccinaţi prezintă febră, adinamie, cefalee, jumătate dintre aceştia trebuie să rămână la pat pentru 1-2 zile). Este sub testări un vaccin inactivat cu formol împotriva VEE, WEE şi EEE, dar necesită multe inoculări şi este slab imunogen. Un vaccin aflat în experiment preparat printr-o mutaţie genetică pare a fi promiţător (42).

Febra hemoragică virală

„Sindromul febrei hemoragice virale" (FHV) este un concept clinic utilizat pentru a descrie boala asociată cu infecţia produsă de variate virusuri ARN. Sindromul febrei hemoragice virale (FHV) este o boală acută febrilă caracterizată prin adinamie, prostraţie, semne generale de permeabilitate vasculară şi tulburări circulatorii. Reducerea volumului sanguin, „ameninţătoare de viaţă" este rară, cu toate că leziunile vasculare endoteliale dau naştere la sângerări importante. În patogenie este implicată mai degrabă secreţia de cytokine şi apoptoza decât invazia virală directă a ţesuturilor (46, 47).

În ciuda taxonomiei diverse, virusurile febrei hemoragice sunt toate virusuri ARN transmise omului prin contact cu rezervorul de animale infectate sau vectori (artropode) a căror distribuţie în natură determină parţial aria geografică a acestor boli (1). Schimbările demografice au amplificat expunerea umană la aceste virusuri; în plus faţă de potenţialul natural al bolii, agenţii febrei hemoragice virală sunt implicaţi în ameninţarea cu arme biologice. Virusurile au o infecţiozitate înaltă sub formă de aerosoli; evoluează cu morbiditate mare şi în unele cazuri cu mortalitate mare (46, 47); se replică suficient de bine în culturi de celule pentru a putea fi transformate în arme biologice.

Febra hemoragică este produsă de familiile (virale): Arenaviride, Bunyaviride; Filoviride; Flaviviride.

Arenaviridele includ: Lassavirus şi febrele hemoragice: argentiniene, boliviene, venezuelene şi braziliene (Junin, Machupo, Guanarito şi Sabia). Recent s-a adăugat la arenovirusuri Whiterwater Arrayovirus care a evoluat ca boală fatală umană în California.

Printre Bunnyaviride sunt incluse: virusul febrei Văii Rift (FWR) care provoacă o boală majoră în Africa asociată frecvent cu creşterea densităţii ţânţarilor; virusul Febrei Hemoragice Crimeea-Congo (FHCC) care este transmis de căpuşe şi este asociat adesea cu o febră hemoragică severă în Europa, Africa şi Asia, inclusiv Rusia în anul 1999. Există asocieri frecvente între FHCC şi epidemii de dimensiuni mici centrate pe spital; Hantavirusurile, spre deosebire de alte bunnyaviride, nu sunt transmise prin artropode, mai degrabă omul este infectat prin contactul cu rozătoarele infectate şi excrementele acestora. Hantavirusurile sunt deopotrivă ameninţătoare (prin infecţie) atât pentru structurile militare, cât şi pentru populaţia civilă (48). Hantavirusul nu este ameninţător ca armă biologică (se replică greu în culturi celulare).

Filoviridele au potenţial ameninţător ca arme biologice; sunt incluse între filoviride virusul Febrei hemoragice Ebola şi Virusul bolii Marburg.

Din punct de vedere epidemiologic filoviridele evoluează exploziv, delimitat (geografic şi în timp) (1). Epidemia originală de boală Marburg (1967) a acumulat 31 bolnavi şi 9 morţi. Virusul Ebola a evoluat simultan în epidemii explozive în anul 1976 în Zair şi Sudan cu mortalitate de 92% şi respectiv 53%. În ambele cazuri transmiterea a fost exacerbată nozocomial prin instrumente şi seringi infectate. După 20 ani de linişte, virusul Ebola a evoluat într-o epidemie explozivă în Uganda.

Virusul febrei galbene este un alt virus inclus în etiologia febrelor hemoragice (51) şi, în ciuda infectivităţii înalte prin aerosoli, nu este considerat ca un agent biologic ameninţător ca armă biologică, pentru că există un vaccin sigur şi eficient; trebuie păstrată supravegherea pentru ca, similar cu variola, să nu se acumuleze o masă receptivă importantă.

Tabloul clinic

Manifestările clinice dominante în sindromul febrei hemoragice este consecinţa leziunilor microvasculare şi modificărilor în permeabilitatea vasculară (1). Iniţial se constată infecţia conjunctivală, hipotensiune, sângerări, peteşii.

Tabloul complet al sindromului febrei hemoragice virale evoluează cu şoc, hemoragii pe mucoase, generalizate, care sunt adesea acompaniate de implicări neurologice, hematopoetice şi pulmonare (1). Afectarea hepatică este obişnuită dar icterul este prezent numai în febra galbenă. Insuficienţa renală este propoţională cu compromiterea cardiovasculară.

Febra hemoragică virală are tablou clinic unitar dar unele particularităţi servesc pentru a sesiza virusul implicat. În febra Lassa manifestările hemoragice şi neurologice sunt rare. În infecţiile cu Arenavirusurile Sud-Americane (Junin şi Machupo) implicarea neurologică şi hemoragiile sunt importante. Virusul Febrei Hemoragice din Valea Rift produce numai într-o mică proporţie hemoragii din cauză că tropismul virusului este în principal hepatic „virus hepatrop – cu toate că epidemiile recente au evoluat cu letalitate mare. În acest tip de infecţie retinita hemoragică este foarte frecventă (1). Hemoragiile sunt foarte frecvente (1) în infecţia FHCC care evoluează cu dezvoltarea sindromului de coagulare diseminată intravasculară (CDI). În infecţia cu virusul Marburg şi Ebola apare rashul maculo-papular şi coagularea diseminată intravasculară, factor major în stadiul final al leziunilor; apoptoza endoteliilor vasculare este un element esenţial în patogenie (1).

Diagnostic şi tratament

Febra hemoragică virală poate fi suspectată la orice bolnav care prezintă semne de boală severă febrilă, semne de implicare vasculară apărută la bolnavul care a călătorit într-o zonă endemică sau când este suspectată o ameninţare cu arme biologice. Diagnosticul definitiv al cazului index necesită diagnostic virologic specific. Mulţi bolnavi se prezintă cu viremie detectabilă prin ELISA sau/şi PCR; ELISA poate detecta precoce răspunsul în anticorpi IGM chiar în cursul bolii acute (1). Izolarea definitivă a virusului se face în laboratoare specializate şi protejate (nivelurile 3 şi 4). Diagnosticul definitiv retrospectiv poate fi realizat pe ţesuturi fixate în formal (1).

Bolnavii cu febră hemoragică virală beneficiază, prin internare în spital, de protecţia fragilităţii patului vascular. Eventualele infecţii trebuie atent îngrijite şi tratate agresiv. Tehnicile invazive sunt amânate, sângerările mai puţin severe nu trebuie tratate, iar cele severe prin terapie de înlocuire (1). La apariţia CDI, se adaugă heparina sub controlul laboratorului.

Terapia hipotensiunii şi şocului este dificilă, înlocuirea pierderilor induc uşor edemul pulmonar. Natura difuză a leziunilor vasculare induce suferinţa multiorgan care impune măsuri de terapie intensivă.

Ribavirina şi-a probat eficienţa împotriva unor agenţi etiologici ai Febrei Hemoragice Virale (1). Tratamentul în Febra Lassa este mult mai eficient dacă se începe în primele 7 zile de boală. Datele recente susţin extinderea terapiei cu Ribavirină în celelalte febre hemoragice virale (Junin, Febra hemoragică boliviană, FHCC. În schimb studiile clinice în infecţiile cu Filovirusuri şi Flavirusuri susţin ineficienţa terapiei cu Ribavirină. Febra hemoragică argentiniană (în primele 8 zile de la debut) răspunde favorabil la administrarea de plasmă de convalescent în cantităţi şi concentraţie de anticorpi neutralizanţi suficienţi; acelaşi răspuns a fost obţinut şi în febra hemoragică boliviană. Eficacitatea terapiei imune în febra Lassa şi FHCC este redusă, iar în infecţiile cu virusul Ebola experimentul a fost negativ. În perspectivă se pregătesc formule terapeutice cu anticorpi monoclonali (1).

În febra galbenă există un vaccin sigur şi eficient. Prepararea de vaccinuri pentru protecţia împotriva infecţiei cu celelalte virusuri implicate în producerea febrei hemoragice virale este în curs de definitivare, fără să se fi realizat studii epidemiologice corespunzătoare pentru introducerea în programele de vaccinare din zonele geografice interesate.

Toxinele botulinice

Toxinele botulinice sunt proteine cu greutatea moleculară în jur de 150.000 produse de bacteria anaerobă Clostridium botulinum. Există şapte toxine distincte, dar înrudite (1), notate cu litere A-G, produse de diferite suşe de C. botulinum; toate toxinele produc manifestări similare după inhalare sau ingestie.

Numeroase cazuri de botulism apar după consumul conservelor, preparate şi conservate necorespunzător (conserve domestice); unele ţări au transformat sau sunt suspectate că au transformat aceste toxine în arme biologice (53).

În contact cu aerul, toxina botulinică îşi reduce drastic toxicitatea, ceea ce îi diminuează capacitatea de ameninţare ca armă biologică şi o limitează la sabotajul rezervelor de hrană.

Tabloul clinic

Toxinele botulinice sunt considerate cel mai toxic compus cunoscut; doza letală este de numai 0,001 μg/kg corp (toxină A) administrată oral sau în injecţii. Toxina botulinică este de 15.000 ori mai toxică decât agentul nervos VX şi de 100.000 ori mai toxic decât gazul Sarin administrat pe aceleaşi căi (oral sau în injecţii). Doza letală în expunerea prin inhalaţie la om este de 0,07μg/kg corp. („William C. Patrick III personal Comunication", citat de 1).

Toxina botulinică acţionează la joncţiunea neuromusculară, şi la locurile autonome colinergice (54). Toxina previne secreţia presinaptică a acetilcolinei şi blochează neurotransmiterea. Întreruperea neurotransmiterii produce paralizii bulbare şi slăbiciunea musculară din botulism (1).

Debutul botulismului inhalaţional este dependent de doză şi se produce de la 24-48 ore până la câteva zile după expunere (55). Paraliziile bulbare debutează cu simptome oculare: estomparea vederii cauzată de midriază, diplopie, ptoză palpebrală şi fotofobie, pe lângă alte semne bulbare, ca disartria, disfonia şi disfagia. Urmează paraliziile asimetrice ale muşchilor scheletului, oboseală progresivă care poate culmina lesne cu insuficienţă respiratorie (1). Bolnavul cu botulism alimentar poate progresa de la debut la insuficienţă respiratorie (simptomatică), într-un interval de 24 de ore.

Examenul fizic al bolnavului evidenţiază un bolnav alert, orientat şi afebril, se poate înregistra hipotensiune postulară. Mucoasele sunt uscate şi cu depozite (cruste); reflexul de înghiţire poate fi absent (1). Pupilele fixe şi dilatate; ptoza palpebrală şi paraliziile muşchilor extraoculari sunt prezenţe frecvente. Apare în grade variate oboseala musculară în funcţie de progresia intoxicaţiei o dată cu paralizia muşchilor respiratori, bolnavul devine cianotic sau manifestă narcoză (intoxicaţie) cu bioxid de carbon (retenţie).

Diagnostic şi tratament

Intoxicaţia cu toxine botulinice este sugerată de un bolnav afebril, cu paralizii progresive descendente bulbare şi paralizii ale muşchilor scheletului (tipice pentru botulism), care provine dintr-un focar epidemic. Diagnosticul diferenţial se poate face, în unele cazuri, cu alte tulburări neuromusculare. Sindromul Guillain-Barré, Miastenia gravis etc. Testul cu edofromium

(Tensilon) poate fi tranzitoriu pozitiv în Botulism, astfel că nu serveşte diagnosticului diferenţial cu myastenia (1). Testele de laborator au o valoare limitată, detectarea toxinei botulinice în ser sau scaun în botulismul alimentar este posibilă; toxina aerosalizată, de obicei, este nedetectabilă.

Supravieţuitorii nu dezvoltă anticorpi (1), toxina poate fi detectată prin tehnica ELISA de pe mucoasa nazală în primele 24 ore după inhalare; tehnica ELISA oferă rezultate comparabile cu testul biologic pe şoarece (1).

Paralizia respiratorie este complicaţia cea mai severă şi cea mai producătoare de deces. Traheostomia, intubaţia şi ventilaţia asistată pot reduce mortalitatea sub 15%. (56) Recuperarea poate dura săptămâni sau luni.

După inhalarea de toxină botulinică, administrarea de antitoxină botulinică înainte de apariţia semnelor clinice previne apariţia acestora; administrarea antitoxinei are raţiune numai înainte de „stabilizarea" bolii. Există riscul după administrarea de antitoxină (preparată pe animal) să se producă şoc anafilactic şi boala serului (1). Înainte de administrare se testează sensibilizarea pacientului (anterioară). Vaccinul este în curs de experimentare.

Enterotoxina stafilococică B

Enterotoxina stafilococică B este una dintre enterotoxinele produse de stafilococul auriu; Enterotoxina B este o exotoxină secretată de stafilococ şi este denumită enterotoxină întrucât acţionează asupra tractusului gastro-intestinal. Enterotoxina stafilococică B este una dintre toxinele pirogenice stabile care provoacă intoxicaţie alimentară la om după ce a fost produsă prin manipularea neigienică a unui produs alimentar care apoi a fost consumat. Datorită toxicităţii extreme ca incapacitant, expunerea inhalaţională la toxină produce numeroase persoane bolnave, solicitante de ajutor medical după câteva ore de la expunere (1).

Enterotoxina stafilococică B este relativ stabilă în aerosoli. Induce simptomatologie după inhalarea umană a unor cantităţi mici. Inhalarea unei doze cu mai mulţi logaritmi mai mică decât doza letală este suficientă pentru a induce incapacitate (1). Chiar dacă enterotoxina B nu este letală într-o proporţie mare, poate realiza incapacitate pe mai mulţi kilometri pătraţi dedesubtul ariei

de răspândire ca armă biologică. Această toxină poate fi folosită teoretic de forţele speciale sau teroriste pentru sabotajul alimentar sau în mici aprovizionări cu apă.

Tabloul clinic

Toxina stafilococică B inhalată produce modificări fiziopatologice, inclusiv leziuni sistemice şi chiar şoc septic. Multe dintre tulburările produse de enterotoxinele stafilococice B sunt mediate de interacţiunea cu sistemul imun al gazdei. Aceste exotoxine sunt un foarte puternic activator al celulelor T şi sunt considerate ca superantigeni bacterieni şi stimulenţi ai producerii de cytokine de către sistemul imun celular (1, 57). Cytokinele secretate mediază multe dintre efectele toxice.

Expunerea inhalaţională produce în principal boală clinică şi incapacitate; intoxicaţia poate fi letală.

Intoxicaţia cu enterotoxină B debutează clinic în 3-24 ore de la ingestie cu debut brusc: febră, cefalee, frisoane, mialgii şi tuse neproductivă. În cazurile severe pot apărea dispneea şi durerile toracice retrosternale. La mulţi bolnavi apar greaţa, diareea şi voma însoţite de pierderi instantanee de lichide. Febra poate dura 5 zile şi se notează între 39,4°C-41°C asociată cu frisoane şi prostraţie. Tusea poate dura până la patru săptămâni.

La examenul fizic nu se remarcă semne importante. Se întâlnesc infecţia conjunctivală şi hipotensiunea posturală cauzată de pierderea de lichide, excepţional poate apărea edemul pulmonar (1).

Diagnostic şi tratament

Similar intoxicaţiei botulinice, diagnosticul intoxicaţiei cu enterotoxină stafilococică B este în primul rând epidemiologic şi clinic. Simptomatologia pulmonară (febră, tuse neproductivă, mialgii, cefalee) trebuie diferenţiată de alte afecţiuni pulmonare produse de virusul gripal, micoplasma etc. dar, în intoxicaţia cu enterotoxină stafilococică B numărul bolnavilor care solicită asistenţă în primele 24 ore este foarte mare şi se prezintă fără simptome pulmonare. Tendinţa la stabilizare a suferinţei este prezentă doar în intoxicaţia cu enterotoxină stafilococică B, în timp ce antraxul pulmonar, tularemia pneumonică sau pesta pneumonică progresează rapid dacă nu sunt tratate. Tularemia, pesta, febra Q prezintă, spre deosebire de intoxicaţia inhalaţională cu enterotoxină stafilococică B, semne de infiltraţie pulmonară vizibile radiologic;

intoxicaţia cu agentul nervos produc fasciculaţii şi secreţii pulmonare abundente, iar în cazul martor se întâlnesc leziuni cutanate asociate cu semnele pulmonare.

Dispneea din intoxicaţia cu toxină botulinică este asociată cu semne importante de paralizie musculară, paralizii bulbare, lipsa febrei şi uscăciunea arborelui respirator cauzat de blocada colinergică; în botulism afectarea respiraţiei apare târziu; în contrast, în inhalarea enterotoxinei stafilococice B apare precoce (1).

În intoxicaţia cu enterotoxină stafilococică B semnele de laborator nu sunt de mare ajutor în diagnostic. Se notează leucocitoză, VSH crescut, după primele 24 de ore de la debut acestea sunt prezente şi în alte afecţiuni. La debutul simptomatic, toxina este foarte greu de detectat în ser; date experimentale arată că prezenţa enterotoxinei în ser este tranzitorie; se pare că enterotoxina sau metaboliţii săi se acumulează în urină în primele ore după expunere şi pot fi detectaţi în eşantioanele de urină recoltate (CTLIU, USAMRD, date nepublicate încă 1995). Recent, s-a demonstrat că la nivelul de un pg în ser sau ţesuturi enterotoxina poate fi detectată prin tehnică imună. Datorită faptului că mulţi bolnavi dezvoltă răspuns semnificativ în anticorpi la toxină, serul recoltat în stadiul acut şi de convalescent poate fi de folos pentru diagnosticul retrospectiv (1).

Se poate identifica toxina în secreţiile nazale prin tehnica ELISA în primele 24 ore de la expunerea la aerosoli de enterotoxină B.

Terapia se concentrează pe măsuri suportive. Se acordă atenţie administrării oxigenului, rehidratării, edemului pulmonar din cazurile severe, ventilaţie pulmonară şi diuretice. Administrarea cortico-steroizilor este controversată. Nu există vacin uman împotriva enterotoxinei B, dar sunt vaccinuri în experiment. În experiment este şi imunoterapia pasivă (1).

Toxina Ricin

Ricinul este o proteină globulară cu greutatea moleculară de 66.000 care reprezintă 1-5% din uleiul de ricin, fructul plantei Ricinus Comunnis. Toxicitatea aparţine celor două lanţuri de glicoproteine. Lanţul A stopează enzimatic sinteza de proteine. Doza letală 50 (LD50) variază mult în funcţie de calea de introducere în organism şi specie. Atracţia pentru folosirea

ricinului se datorează probabil faptului că se poate procura uşor şi este relativ simplu de extras (1).

Tabloul clinic

Spre deosebire de patogenitatea botulismului, intoxicaţia cu Ricin este dependentă de calea de administrare; în cazurile de ingestie orală, în câteva ore, apare debutul însoţit de greaţă, vărsături, dureri abdominale, urmate de diaree, hemoragii rectale, anemie, crampe, dilataţia pupilelor, febră, cefalee, dureri faringiene, colaps vascular, şoc şi deces. Această evoluţie a fost înregistrată în numai 1,9% din cazurile de ingestie de ulei de ricin. Decesul survine de obicei în a treia zi, sau poate mai târziu – într-un caz de terorism, injectarea a 500 μg de ricin a indus următoarele manifestări: durere locală progresivă după 5 ore; 15-24 ore mai târziu temperatură mare, greaţă şi vărsături (internare în spital). După două zile a devenit brusc hipotensiv şi tahicardic, apoi şocat. În dimineaţa celei de a treia zi a devenit anuric, au apărut hematemeze şi a decedat la scurt timp după aceea (1). Nu sunt date despre evoluţia la om după inhalarea ricinului ci doar în experiment. Cauza decesului, la animale, după inhalare pare să se datoreze edemului pulmonar, inundaţiei alveolare şi hipotermiei.

Diagnostic şi tratament

Informaţiile epidemiologice sunt fundamentale pentru diagnostic. Debutul epidemic al unei manifestări clinice sistemice şi pulmonare într-o populaţie anterior normală – sugerează inhalaţia de ricin. Diagnosticul diferenţial include intoxicaţia cu enterotoxina stafilococică B, expunerea la substanţe organo-fosforice, oxizi de azot şi fosgen (1). Tehnica ELISA este utilă pentru diagnosticul precoce (din secreţiile nazale) şi controlul persoanelor expuse. În intoxicaţia orală se recurge la administrarea cărbunelui activat şi a soluţiilor electrolitice. La intoxicaţia pe cale respiratorie se are în vedere terapia edemului pulmonar şi a insuficienţei respiratorii. Terapia simptomatică şi terapia intensivă sunt principalele mijloace terapeutice la care se poate recurge. Nu există vaccin.

BIBLIOGRAFIE

1. **David R Franz, Peter B Jahling, Daniel J McClain, David L Hoover, W Rusel Byrne, Julie A Pavlin, George W Christopher, Theodore J Cieolak, Arthur M Friedlander, Edward M Eitzen Jr** – Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. Clinics in Laboratory Medicine volume 21, number 3, september 2001, p. 435-473.
2. World Health Organisation. Health aspects of chemical and biological weapons: Report of a WHO Group of Consultants, WHO, 1970, p. 69.
3. **Brachman P, Friedlander AM** – Anthrax. In Plotkin S Mortimer E (eds), Vaccines, Philadelphia, WB Saunders, 1994, p. 729.
4. **Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M et al** – The Sverdlosk antrax outbreak of 1979, Science, 266:1202, 1994.
5. **Dutz W, Kohout E** – Antrax. Pathology Annual 6:209, 1971.
6. **Brachman P** – Inhalational antrax. Ann N Y Acad Sci 167:83, 1980.
7. **Abramova F, Grimberg IM, Yampolskaya OV et al** – Pathology of inhalational antrax in 42 cases from Sverdlosk outbreak of 1979. Proc Nat Acad Sci 90:2291, 1993.
8. **Friedlander A, Welkos SL, Pitt LM et al** – Postexposure profilaxis against experimental inhalational antrax. J Infect Dis 167:1239, 1993.
9. Medical Management Guidlines. Medical Management (Antrax; Botulism; Brucellosis; Cholera; Glanders; Plague; Q Fever; Ricin; Smallpox; Staphilococcal enterotoxin B; T2 Mielotoxins; Tularemia; Venezuelean equine Encephalitis; Viral Haemorrhagic Fevers) (Last modified on March 30 2001 A2 Department of Health Services) http://www.hs.state.az.uz/phe/edc/edrp/anthrax.htm
10. Physician Protocols & Patient Information on Biological Agents. Supplement of Texas Medicine Magazine, January 2002.
11. Pomerantsev A, Staristin NA, Mockov YV et al – Expresion of cerealysine A P3 genes in Bacillus anthracis vaccine strain insures protection against experimental hemolytic antrax infection. Vaccine 15:1846, 1997.
12. **Grimout F, Verger JH, Cornells P et al** – Molecular typing of Brucella with cloned ADN probes. Res Microbiol 143:55, 1992.
13. **Johans K, Foster G, Broughton ES** – The characterization of Brucella strains isolated from marine mamals. Vet Microbiol 57:373, 1997.
14. **Fiori P, Mastrandea G, Rapelli P et al** – Brucella abortus infection acquired in microbiology laboratories. J Clin Microbiol 38:2005, 2000.
15. **Mousa A, Mustaseb SA, Almudallal DS et al** – Osteoarticular complication of brucellosis. Rev Infect Dis 9:531, 1987.
16. **Gatuzzo E, Alarcon GS, Bocanegra TS et al** – Articular involvment in human brucelosis. J Infect Dis 153:122, 1986.
17. **Ibrahim A, Shetty SD, Suod M et al** – Genitourinary complications of Brucellosis. Br J Urol 61:294, 1983.
18. **Tieh T, Landover L, Miyagawa E et al** – Primary pneumonia plague in Mukden, 1946, and report of 33 cases with 3 recoveries. J Infect Dis 82:52, 1948.
19. **Butler T** – Yersinia species including plague. In Mendel F, Bennett J (eds). Principles and practice of Infectious Diseases, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000, p. 2406.
20. **Heath D, Anderson GW, Mauro JM et al** – Protection against experimental bubonic and pneumonic plague with a recombinant capsular F1-V antigen fusion protein vaccine. Vaccine 16:1131, 1998.
21. **Cooxon J, Nottingam J** – Survey of biological warfare, New York, Monthly Rewier Press 1969.
22. **Marrie T** – Coxiella burnetti (Q fever) peumonia. Clin Infect Dis 21:S253, 1995.
23. **Salmon M, Howels B, Greneros EJG et al** – Q Fever in urban area. Lancet 1:1002, 1982.
24. **Smith D, Welling R, Walker C et al** – The chest X-Ray in Q fever. A report of 69 cases from the 1989 West Midland outbreak. Brit J Radiol 64:1101, 1991.
25. **Miller R, Bates J H** – Pleuropulmonary tularemia. AM Rev Resp Dis 99:31, 1969.
26. **Evans A, Friedlander AM** – Tularemia. In Zajtehuk R (ed) Textbook of Military Medicine: Medical aspects of chemical and biological warfare, Washington DC, The Borden Institute, US Army, 1997, p. 503.
27. **Evans M, Gregory DW, Schafner W et al** – Tularemia. Medicine 64:251, 1985.
28. **Conoley J, Yang H, Wilson T et al** – Aerosol delivery of limfosome-encapsulated ciprofloxacin. Aerosol characterization and efficacy against Francisella tullarensis infection in mice. Antimicrob Agents Chemother 41:1288, 1997.

29. Report of the investigation into the cause of the 1978 Birmingham smallpox occurence. Her Majesti's Stationery Office 1980.
30. **Harper G** – Airborne microorganisms. J Hig 59:479, 1961.
31. **O'Tole T** – Smallpox: an attack scenario. Emerg Infect Dis 5:540, 1999.
32. **Fenner F, Henderson DA, Arita I et al** – Smallpox and its eradication, Geneva, WHO 1988, pag. 1341.
33. **Allbec K** – Biohazard. New York, Random House, 1999.
34. Centers for Disease Control and Prevention: Human monkey pox Kassai oriental zone MMWR. Morb Mortal Wky Rep 46:371, 1988.
35. **Downie A, Melkejohn M, St Vincent L et al** – The recovery of smallpox from patients and their environment in a smallpox hospital. Bull World Health Organ 25:49, 1961.
36. **Zdenek J** – Human Monkeypox. Basel, Switzerland, SKarger 1988.
37. **Sarkur J, Mitra AC, Mukherjeee MK et al** – Virus excretion in smallpox. Bull World Health Organ 48:517, 1973.
38. **Ibrahim S, Esposito JJ, Jahrling PB et al** – The potential of 5 nuclease PCR for detecting a single-base polymorphism in ortopox viruses. Mol Cell Probes 11:143, 1997.
39. **Wehkle P, Posch J, Richter KH et al** –A nosocomial outbreak of smallpox in a german hospital and its significance with respect to other recent outbreaks in Europe. Bull World Health Organ 43:669, 1970.
40. **MacCullum F, McDonald J Jr** – Survival of variola virus in raw cotton. Bull World Health Organ 16:247, 1957.
41. **Bray M, Martiniz M, Smee DF et al** – Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranazal cowpox virus. Chalenge J Infect Dis 181:10, 2000.
42. **Davis N, Powel N, Greenwald GF et al** – Attenuating mutations in the E2 glycoprotein gene of venezuelean equine encephalitis virus. Virology 183:20, 1991.
43. **Franck P, Johnson KM** – An outbreak of venezuelean equine encephalitis in man in the Panama canal zone. Am J Trop Med Hyg 19:860, 1970.
44. **Hart K, Keen D, Belle EA** – An outbreak of eastern equine encephalomyelitis in Jamaica, West Indiest, Nov-Dec 1962. I Description of human cases. Am J Trop Med Hyg 13:331, 1964.
45. **Hayes R** – Eastern and western encephalitis. In Beran G (ed), Handbook series in zoonoses: viral zoonoses. BocaRaton, Fl, CRC Press, 1981, p. 29.
46. **Ludovic Păun** – Lassa fever, infection with Marburg and Ebola viruses yelow-fever. In Boli infecțioase tropicale, Ed. Med. Buc. 1979, p. 59-74.
47. **Gelsbert T, Hensley LE, Gibb TR et al** – Apoptosis induced in vitro and in vivo during infection by Ebola and Marburg viruses. Lab Invest 80:171, 2000.
48. **Lee H** – Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. Rew Infect Dis, 11:S86;49, 1989.
49. World Health Organization International Study Team: Ebola hemorrhagic fever Ludou?? 1976. Bull World Health Organ 56:247, 1976.
50. World Health Organization International Study Team: Ebola hemorrhagic fever in Zair, 1976. Bull World Health Organ 56:271, 1976.
51. **Monash T** – Yellow fever: epidemies and search in the forty years and prospects for the future. AM J Trop Med Hyg 45:1, 1991.
52. **Jahrling P, Gelsberg J, Swerlngen J et al** – Endemic Lassa fever in Liberia. Trans R Soc rop Med Hyg 79:380, 1985.
53. **Cochrane R** – Biological warfare research. In the United States in history of chemical warfare service in World War II, vol. 2, Frederick, MD, US, Department of th Army, 1947.
54. **Simpson J** – Peripheral actions of the botulinum toxin. In Simpson J (ed) Botulinum neurotoxins and tetanus toxins, New York Academic Press, 1989, p. 153.
55. **Middlebrook J** – Contribution of the US Army to botulinum toxin research. In Das Gupta B (ed) Botulin and tetanus neurotoxins and biomedical aspects, New York plenum press, 1993, p. 515.
56. **Benensen A** – Control of communicable diseases in man, Washington DC, American Public Health Association, 1990.
57. **Stiles B, Bavarl S, Krakauet T et al** – Toxicity of staphylococcal enterotoxines potentated by lipopolysacharides. Infest ??? 61:5333, 1993.
58. **Kljek T, Rosl CA, Moss D et al** – Rapid and sensitive immuno-magnetic-electro-chemiluminiscent detection of staphylococcal enterotoxin B. J Immunolog Methods 236:9, 2000.
59. **Nelan B** – The price of fanaticism. Time 1995, p. 38.

D

EPIDEMIOLOGIA ATACULUI TERORIST CU ARME BIOLOGICE

Abordarea epidemiologică a atacului terorist cu arme biologice şi a războiului biologic a devenit o prioritate absolută în condiţiile ameninţării cu războiul biologic şi a realităţii atacului terorist cu spori de antrax asupra Statelor Unite (2001). În această prezentare vor fi abordate doar particularităţile epidemiologice ale atacului terorist îndreptat asupra populaţiei civile şi a mediului înconjurător într-un teritoriu limitat geografic nu şi asupra structurilor şi logisticii militare, domeniu care revine celor care sunt antrenaţi şi dotaţi să o facă şi să riposteze specific.

Acest tip de activitate, civilă şi militară, se realizează unitar prin coordonarea unică în cadrul „Planului Naţional de pregătire, răspuns şi ripostă la atacul cu arme biologice."

Caracteristicile principale (epidemologice şi clinice) ale bolilor infecţioase reprezintă un element fundamental în diferenţierea evoluţiei naturale a atacului terorist sau a războiului biologic, responsabilitate care revine integral specialiştilor în epidemiologie şi boli infecţioase susţinuţi de microbiologi (tabelul 1).

Apariţia bruscă a bolnavilor cu simptomatologie asemănătoare într-un teritoriu limitat este sugestivă pentru a suspiciona un atac cu „arme biologice"; epidemiologii şi medicii „de prim contact" sunt cei care sesizează particularităţile epidemiologice ale atacului terorist sau războiului biologic. Atacul „acoperit (atacul cu un agent biologic despre care nu există nici o informaţie) pune la grea încercare competenţa structurilor medico-sanitare de a sesiza şi confirma evenimentul şi de a organiza răspunsul. Investigaţia unei epidemii, indiferent dacă este determinată de agenţi etiologici naturali sau modificaţi prin inginerie genetică oferă argumente suficiente pentru a se recurge la identificarea agentului

Tabelul 1

Principalele manifestări clinice, precoce, după expunerea la agenţi chimici şi biologici* (3)

Manifestări +	Agenţi
Respiratorii • Manifestări gripale	Febra Q, variola, tularemia, Febra pătată a munţilor stâncoşi, Ebola, Febra Lassa.
Faringită • dispnee şi stridor	Antrax Fosgen, Febra Q, Hantavirus, Tularemia, Pesta
Pneumonie Bronhospasm	Agenţi nervoşi
Dermatologice Vezicule ++, peteşii, purpură, bule ++	Variolă, Ebola, Febra Lassa, Hantavirus, febra pătată a munţilor stâncoşi
Ulcere Leziuni corozive/arsuri	Antrax, Tularemie Gazul muştar, clorul, amoniacul
Cardiovasculare Colaps, Shock Bradiaritmie	Ricin, Hantavirus Agenţi nervoşi
Hematologice Hemoragie	Toxină T2
Neurologice: • Periferice • Oboseală, hipotonie • Fasciculaţii	Agenţi nervoşi, botulism
Centrale Apatie, dezorientare, comă Convulsii Meningite	Ebola Agenţi nervoşi Antrax
Renale Oligurie	Hantavirus
Gastrointestinale Hematemeză melenă Diaree	Antrax Toxina Shiga, enterotoxina stafilococică.

* Acest tabel nu include toţi agenţii biologici şi chimici ci numai pe cei consideraţi preferaţi a fi utilizaţi în atacul cu arme biologice şi chimice.

\+ Spectrul manifestărilor clinice şi a multor agenţi poate fi limitat. Simptomele şi semnele incluse în acest tabel au avut în vedere să atragă atenţia medicilor asupra căilor de pătrundere a acestora în organism (de exemplu, antraxul inhalaţional diferă (simptomele iniţiale) de expunerea pe cale digestivă prin alimente. Febra, cefalea, voma şi diareea sunt manifestări precoce comune în multe boli.

++ Multe dintre aceste boli care provoacă leziuni cutanate peteşiale sau veziculoase debutează ca erupţie maculară sau papulară.

patogen şi pregătirea intervenţiei medicale (2). Delimitarea grupelor de populaţie predominant afectate, căile de transmitere a agentului etiologic, simptomatologia clinică şi de laborator

(nespecifică) reprezintă argumente pentru susţinerea diagnosticului şi sistematizarea măsurilor ce urmează a fi luate (2). Confirmarea diagnosticului etiologic prin laborator constituie condiţia care permite stabilirea etiologiei epidemiei (naturală cu agenţi etiologici modificaţi genetic, sau atac cu arme biologice).

Multe, dacă nu cele mai multe boli determinate de agenţi etiologici modificaţi, pentru a fi utilizaţi ca arme biologice, produc semne şi simptome nespecifice care pun în dificultate pe cei care sunt implicaţi în stabilirea diagnosticului etiologic al cazurilor de îmbolnăvire şi al epidemiei.

Particularităţile epidemiologice care sugerează un „atac intenţionat" cu arme biologice.

- Debutul unei epidemii, cu cazuri numeroase de îmbolnăvire.
- Apariţia de cazuri numeroase de boli sau decese fără o explicaţie ştiinţifică acceptabilă.
- Apariţia mai multor cazuri de îmbolnăvire cu evoluţie severă decât în mod obişnuit sau care nu răspund la terapia (etiologică) uzuală.
- Delimitarea unor căi de transmitere neobişnuite pentru un agent patogen, de exemplu calea inhalaţională în antrax.
- Apariţia unei boli într-o arie geografică sau sezon cu transmitere redusă ori absentă.
- Apariţia unor boli transmise de vectori care nu sunt prezenţi în aria geografică respectivă.
- Evoluţia concomitentă a mai multor epidemii de boli diferite în aceeaşi populaţie.
- Diagnosticarea unui singur caz de boală produsă de un agent etiologic neobişnuit (variola sau una dintre febrele hemoragice).
- Depistarea unei boli neobişnuite la un anume grup de vârstă.
- Apariţia unui germen sau a unor variante de germeni rezistenţi la antibiotice diferită de cea uzuală în aria geografică în care evoluează germenele respectiv.
- Izolarea concomitentă a unor agenţi etiologici similari genetic distribuiţi la date diferite şi în localizări diferite.
- Depistarea de îmbolnăviri numeroase la cei expuşi într-un spaţiu – zonă precis delimitată, ca exemplu într-o clădire, dacă agentul biologic a fost răspândit în interior sau îmbolnăviri puţine în clădirile închise dacă agentul biologic a fost răspândit în afara clădirii.

- Apariţia de epidemii cu aceeaşi boală în teritorii situate la distanţă mare.
- Informaţii despre posibilitatea (iminenţa) unui atac biologic; clamarea răspândirii agenţilor biologici de către terorişti sau agresori ori descoperirea muniţiilor sau a mărturiilor despre muniţii.

După ce se suspicionează un atac cu arme biologice se impune culegerea de informaţii epidemiologice. Se elaborează definiţia de caz care va fi apoi utilizată de toţi investigatorii care acţionează independent în teritoriu pentru a asigura caracterul unitar al investigaţiei şi a se evita producerea „isteriei" ca rezultat al supraevaluării numărului de cazuri (1). Rezultatele investigaţiei (numărul de cazuri) trebuie comparat cu numărul de cazuri apărut anterior în aceeaşi perioadă a anului şi în acelaşi teritoriu pentru a se aprecia dacă există o creştere semnificativă a numărului de cazuri (1).

În final se pot estima numărul total de cazuri, aria geografică de răspândire, data la care a debutat epidemia; pe baza acestor informaţii se poate determina sursa (izvorul de infecţie). Curba de evoluţie a epidemiei se calculează prin cumularea informaţiilor apărute în timp. Numărul de cazuri într-o epidemie generată de un atac cu arme biologice sau atac terorist se concentrează în prima parte a evoluţiei, iar vârful epidemic este situat în primele zile sau chiar ore după care evoluează, tipic pentru epidemiile cu transmitere interumană „cazuri secundare" (1).

Această curbă epidemică, caracteristică atacului cu arme biologice sau atacului terorist, permite declanşarea precoce a măsurilor de control (1).

Pentru a minimaliza consecinţele unui atac biologic terorist specialiştii din sănătate si autorităţile din sănătatea publică trebuie să conştientizeze ameninţarea cu arme biologice şi terorism şi să practice un indice de suspiciune înalt faţă de posibilitatea apariţiei unui astfel de atac (1).

Recunoaşterea şi pregătirea pentru eventualitatea unui atac cu arme biologice este similar cu recunoaşterea unei epidemii dezvoltate natural, dar supravegherea, combaterea, solicitările de resurse sunt de o intensitate incomparabilă (1).

Existenţa unei structuri puternice de sănătate publică cu posibilităţi reale de investigaţie epidemiologică, programe practice de învăţământ, de întocmirea planurilor de răspuns sunt esenţiale

pentru prevenirea şi controlul epidemiilor indiferent dacă acestea apar natural sau în alte condiţii.

Ameninţările reale cu atacul cu arme biologice sau războiul terorist practicate în decursul timpului au fost înlocuite în unele cazuri de „ameninţări false" la care teroriştii au recurs pentru a induce în sânul populaţiei „Bioterorismul".

Numărul „alarmelor false" este suficient de mare (1) pentru a se fi realizat codificarea comportamentului individual şi a structurilor social-economice în aceste situaţii (1):

- **Ameninţarea telefonică** dar care nu „este însoţită de semnalizări aparente" se aduce la cunoştinţă autorităţilor administrative locale şi autorităţilor de sănătate publică; nu se iau alte măsuri. În cazurile în care anunţarea pare credibilă, autorităţile de sănătate publică stabilesc măsurile şi veghează să fie aplicate.
- **Anunţarea printr-o scrisoare** într-un plic, fără un conţinut suspect are un risc redus, trebuie tratată similar cu anunţarea telefonică.
- **Scrisoarea sau pachetul cu conţinut suspect**. În cazul în care pudra sau alt conţinut s-a vărsat, măsurile, posibile de luat, trebuie individualizate. În cele mai multe cazuri încăperea trebuie evacuată; nu se permite persoanelor neinstruite să manipuleze pachetul; se informează autorităţile locale administrative şi sanitare. Persoanele care au venit în contact cu conţinutul pachetului trebuie să facă duş cu apă şi săpun. Antibioticele nu sunt o măsură curentă înainte de primirea răspunsului de la laborator privind conţinutul pachetului. Persoanele care au fost în contact cu conţinutul pachetului pot merge acasă însă rămân în contact cu serviciul epidemiologic; îmbrăcămintea este introdusă în saci de plastic şi reţinută în condiţii de supraveghere. Podelele, pereţii şi plafoanele nu se tratează cu soluţii dezinfectante înainte de primirea răspunsului de la laborator. Ochelarii, bijuteriile etc pot fi dezinfectate cu soluţie de hipoclorit 0,5% dacă au intrat în contact cu conţinutul pachetului.
- **Expunerea la aerosoli.** Dacă se consideră că a avut loc diseminarea de aerosoli se evacuează camera, eventual clădirea, se amână contactul cu persoane din sfera spaţiului contaminat (eventual). Se anunţă structurile specializate în a acţiona în această situaţie, ca şi organismele de sănătate publică. Îmbrăcămintea se depune pentru decontaminare, persoanele care au fost în contact

se decontaminează cu apă (duş) şi săpun. Instituirea terapiei empirice rămâne la aprecierea organelor sanitare (1).

În toate aceste situaţii trebuie acţionat cu profesionalism şi cu grijă pentru a nu se produce panică.

Pentru a desfăşura acest tip de activitate, epidemiologii, infecţioniştii şi microbiologii trebuie să posede cunoştinţe suficiente despre agenţii biologici care sunt deja transformaţi în arme biologice, de asemenea despre cei ce pot fi transformaţi în perspectivă în arme biologice, ca şi despre căile de diseminare şi consecinţele diseminării pe cale respiratorie (inhalaţională) sau pe alte căi (1).

Aceşti specialişti trebuie să recunoască clinic cazurile de îmbolnăvire induse de armele biologice şi terorismul cu armele biologice, să fie capabili să aplice măsurile preventive „raţionale" fără să alarmeze populaţia sau să inducă în rândul acestora panică.

Planurile autorităţilor locale de răspuns şi ripostă la atacul cu arme biologice şi atacul terorist biologic trebuie să urmeze cu promptitudine planul naţional de răspuns faţă de dezastre (1). Aceste planuri trebuie să detalieze măsuri specificate pentru atacul deschis cât şi pentru atacul acoperit (1), precum şi modalităţile de legătură cu autorităţile locale, naţionale şi internaţionale. Sistemul de legătură trebuie să funcţioneze cu promptitudine, să fie receptiv, specific şi practic.

Supravegherea epidemiologică trebuie să sesizeze orice modificare a situaţiei epidemiologice în teritoriu şi orice abatere de la evoluţia normală care trebuie analizată cu promptitudine (1). Descoperirea promptă a oricărei abateri de la situaţia epidemică, analiza condiţiilor care au generat abaterea reprezintă cheia sesizării atacului cu arme biologice (morbiditatea, în evoluţia cu poartă de intrare respiratorie, digestivă, solicitările pentru examenele de laborator şi utilizările de medicamente sau solicitările de asistenţă de urgenţă reprezintă domenii care furnizează informaţiile.

Lista indicatorilor potenţiali şi utili din sistemul de Sănătate Publică incluşi în Sistemul Naţional de Supraveghere Epidemiologică (1):

1. Bolile pe care clinicienii le raportează.
2. Decesele inexplicabile.
3. Internările în serviciile de terapie intensivă.
4. Sindroamele: respiratorii, gastrointestinale, neurologice, febrile.

5. Solicitările repetate ale serviciilor de ambulanţă: de exemplu pentru insuficienţă respiratorie.
6. Creşterea numărului prescripţiilor medicale.
7. Solicitările pentru teste de laborator (de exemplu: coprocultură).
8. Rezultatele explorării de laborator pentru anumite boli.
9. Solicitările pentru examene radiologice pulmonare.
10. Supravegherea veterinară.
11. Absenteismul de la şcoală sau de la serviciu.
12. Cheltuielile de asigurare de sănătate.
13. Informaţiile epidemiologice de pe Internet.

Pe măsură ce datele privind sănătatea se culeg prin mijloace automate, obţinerea şi analiza acestora pot deveni rutină. Aceste informaţii pot asigura date deosebit de valoroase pentru direcţionarea activităţilor, alocarea de resurse greu de găsit şi combaterea panicii (1, 4).

BIBLIOGRAFIE

1. **David R Frantz, Peter B Jahrling, David J, Clain MC, David L, Hoover, Wusse Byrne, Julie A Pavlin, George W Christophor, Theodor J Cieslak, Arthur Friedlauder and Eduard M Eitzen** – Clinical Recognition and management of patients exposed to Biological Warfare Agents. *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 21, nr. 3, September 2001, 435-437.
2. **Langmir A, Andrews JM** – Biological Warfare defense 2, The epidemic Inteligence Service of the Communicable Disease Center. *Am J Public Health*, 42:1952.
3. American Academy of Pediatric Commitee of Environmetal Health and Comittee on infections Diseases Chemical Biological Terrorism and its impact on children: *A Subject Review Pediatrics*, vol. 105, no. 3 March 2000, p. 662-670.
4. **Pavlin J, Eitzen EM, Claudle LC III** – Biological Warfare Defense. In Kelly P (ed): Textbook of military Medicine: Military Preventive medicine: *Mobilization and Deployment*. Washington DC, Borden Institute, 1997.

E

METODE DE LABORATOR PENTRU IDENTIFICAREA AGENŢILOR ETIOLOGICI AI ARMELOR BIOLOGICE

Profesor Dr. Olga Dorobăţ

Războiul biologic constituie o ameninţare importantă pentru sănătatea publică. Mulţi dintre agenţii etiologici ai armelor biologice sunt necunoscuţi pentru majoritatea medicilor şi a tehnicienilor medicali.

Agenţii biologici, care pot fi utilizaţi de către terorişti, sunt numeroşi: în prezent se cunosc 37 specii bacteriene şi virale, 10 toxine şi organisme modificate genetic. La acestea se adaugă patogenii pentru plante şi animale, anticipând un război biologic antirecoltă şi antianimale.

Agenţii biologici care pot fi răspândiţi în aerosoli stabili, cu mărimea particulelor de 1-10 μm sunt cei mai periculoşi. Aceste particule pot fi inhalate şi pot pătrunde în bronhiolele distale şi în alveole. Alte căi de infecţie sunt considerate mai puţin importante în contextul războiului de distrugere în masă. Agenţii biologici foarte importanţi în bioterorism sunt: Bacillus anthracis (cărbunele), Yersinia pestis (ciuma), Francisella tularensis (tularemia), variola (smallpox), toxina botulinică (botulismul) şi febrele hemoragice virale (filoviruşi şi arenaviruşi). Teroriştii pot utiliza şi alţi agenţi şi căi de expunere, cum sunt speciile *Salmonella* şi *Shigella*. În tabelul 1 sunt redaţi cei mai importanţi patogeni şi caracteristicile lor (23). Medicii clinicieni şi de laborator trebuie să ştie să recunoască evenimentele neobişnuite, agenţii deosebiţi, precum şi bolile inexplicabile.

După un atac bioterorist bolnavii se pot prezenta la medic – imediat după expunere (înaintea apariţiei simptomelor), cu boală acută sau în stare gravă. Dacă atacul nu a fost anunţat sau dovedit

Tabelul 1

Caracteristici ale agenţilor utilizaţi în bioterorism

Agent biologic	Markerl de identificare	Prelevate clinice	Diagnostic
Bacillus anthracis	Bacili Gram pozitivi Formare de spori Nehemolitic Sensibilitate la fagul gamma Capsula	Tampon nasal Fecale Exsudat din leziune Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent	Caractere de cultură Serologie Amplificare Detecţie toxină Decelare antigen prin electrochemi luminiscenţă
Yersinia pestis	Cocobacili Gram negativi Coloraţie bipolară Lactozo-nefermentativ	Tampon nasal Sputa Aspirat din bubon Ser de la bolnavlu acut şi de la convalescent	Caractere de cultură Decelare antigen F1 Amplificare
Bru*cella sp*	Cocobacili Gram negativi Aerobi Imobili Nefermentativi	Sânge Măduvă osoasă Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent	Caractere de cultură Serologie Tipizarefagică Amplificare
Burkholderia sp	Bacili Gram Negativi Mobili (excepţie B. mallei)	Sânge Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent Exsudat leziuni	Caractere de cultură Amplificare
Francisella tularensis	Bacili Gram negativi Aerob obligatoriu	Tampon nasal Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent	Caractere de cultură Serologie Amplificare
Toxina botulinică	Neurotoxină Proteică 150 kd	Tampon nasal Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent	Studiu imunologic Neutralizare–şoarece Amplificaregenă toxină
Ricin	Toxina proteica 66 kd	Tampon nasal Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent	Teste imunologice pentru decelare de antigen Serologie
Enterotoxina stafilococică B	Superantigene proteice 2329 kd	Tampon nasal Urina Ser de labolnavul acut şi de la convalescent	Teste imunologice pentru decelare de antigen Serologie

Tabelul 1 (continuare)
Caracteristici ale agenţilor utilizaţi în bioterorism

Agent biologic	Markeri de identificare	Prelevate clinice	Diagnostic
Smallpox virus	Morfologie caracteristica	Tampon nasal Tampon faringian Exsudat leziune Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent	Microscopie electronică Cultura virală Serologie Amplificare
Venezuelan equine encephalitis virus	Virus RNA cu înveliş extern	Tampon nasal Tampon faringian Exsudat leziune Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent	Cultura virală Neutralizarea virusului Amplificare
Viral hemorrhagic fever viruses	Viruşi RNA cu înveliş extern	Tampon nasal Exsudat leziune Ser de la bolnavul acut şi de la convalescent	Cultura virală Imunohistochimie Amplificare

persoanele expuse se prezintă în stare acută sau grav bolnavi. Majoritatea investigaţiilor microbiologice încep când agentul biologic este în concentraţie mare şi boala e gravă. Metodele de diagnostic care pot fi efectuate în prima parte a evoluţiei infecţiei, înainte să apară simptomele, au cel mai mare impact în îngrijirea bolnavului. Dintre acestea, metodele rapide sunt cele care pot ajuta la luarea măsurilor pentru protejarea populaţiei. Aspectul clinic al îmbolnăvirilor produse este de multe ori al unui sindrom febril, nespecific care se poate confunda cu boli infecţioase endemice, ceea ce duce la o întârziere a începerii tratamentului şi la stabilirea măsurilor profilactice. Prognosticul bolnavilor nu este de obicei bun când s-au evidenţiat simptomele clinice caracteristice. În cazul în care există tratament corespunzător, cum este penicilina şi ciprofloxacina pentru antrax, tratamentul început rapid, în primele 24 ore de la expunere, creşte semnificativ şansa de supravieţuire.

Metodele de diagnostic de laborator, bazate pe suspiciunea clinică, îmbină tehnici clasice – cultivarea, imunodiagnosticul cu tehnici moderne cum este amplificarea genelor. Nici o metodă singură nu este capabilă să deceleze şi să identifice un agent patogen în toate cazurile. În funcţie de aspectul clinic se utilizează tehnicile cele mai performante. Tehnici moderne – electrochemilu-

miniscenţa şi analiza rapidă a acizilor nucleici pot confirma identificarea în mai puţin de 6 ore.

Măsuri de protecţie în laborator

Măsurile de protecţie în cazul laboratorului pot fi limitate la reducerea formării de picături şi aerosoli şi purtarea echipamentului de protecţie, întrucât porţile de intrare sunt reprezentate în majoritate de mucoase, piele lezată, căi aeriene, tractul intestinal şi ochi.

Agenţii biologici şi manoperele de laborator pentru izolare şi caracterizare au fost clasificate în patru categorii de niveluri de siguranţă (BSL = biological safety levels) (Tabelul 2).

Majoritatea agenţilor biologici umani necesită precauţii din categoria 2. Dacă sunt necesare operaţii ca sonicarea, mojararea, centrifugarea şi agitarea energică, operaţii prin care se formează aerosoli, sunt necesare măsuri de protecţie din categoria 2-3. Măsuri de siguranţă din categoria 4 sunt necesare dacă se lucrează cu agenţi înalt infecţioşi, cu cale de infectare aeriană, letali şi pentru care nu sunt disponibile mijloace corespunzătoare de tratament sau vaccin (45).

Tabelul 2

Recomandări de niveluri de siguranţă (BSL) pentru lucrul în laborator cu agenţii etiologici ai armelor biologice

BSL	Agent Infecţios	BSL	Agent Infecţios
2	Clostridium botulinum – toxina Staphylococcus aureus – Toxina Salmonella (non S. typhi) Shigella spp. Vibrio cholerae Eastern equine encephalitis virus* Western equine encephalitis virus*	3	*Brucella spp.* *Burkholderia mallei* *Hantan* *Puumala* *Seoul* *Venezuelan equine encephalitis virus* *West Nile virus*
2-3	Bacillus anthracis Burkholderia pseudomallei Chlamydia psittaci Francisella tularensis Yersinia pestis Coxiella burnetti Lymphocytic choriomeningitis virus	4	*Ebola virus* *Marburg virus* *Lassa virus* *Junin virus** *Guanarito virus* *Machupo virus* *Smallpox virus*

* = Vaccinul este recomandat persoanelor care lucrează cu aceşti agenţi

Dacă nu se poate lucra în acest mod, personalul trebuie să fie protejat cu măşti faciale de plexiglas, ochelari de protecţie, echipament de laborator, mănuşi şi să se lucreze în spaţii în care curenţii de aer să fie reduşi.

Nu sunt necesare măsuri speciale de dezinfecţie pentru majoritatea agenţilor biologici. Pielea şi rănile pot fi curăţate cu săpun sau detergenţi şi apă. Hipocloritul de sodiu 0,5% poate fi utilizat timp de 10-15 min. pentru dezinfecţia suprafeţelor, a instrumentelor şi a echipamentului. Hipocloritul trebuie îndepărtat prin clătire cu apă deoarece poate fi caustic. Se pot folosi şi alţi dezinfectanţi cu condiţia să acţioneze pe formele vegetative bacteriene, pe sporii de Bacillus şi pe virusuri.

Prelevatele clinice

Tipul de prelevat clinic diferă în funcţie de starea bolnavului, de agentul suspicionat şi de etapa de evoluţie a bolii. Tabelul 3 prezintă tipul prelevatelor clinice. De exemplu pentru suspiciunea de Bacillus anthracis – imediat după expunere, în mai puţin de 24 ore, se recoltează probe din nas, de pe faţă, de pe porţiunile păroase ale feţei cu tampoane de vâscoză. La fel se procedează şi pentru alţi

Tabelul 3

Tipul de prelevat clinic recomandat pentru diferite situaţii

Prelevat clinic	Imediat după expunere (0-24h)	Boala acută (sau >24h post expunere	Boala gravă	Autopsie
Tampon nasal*	x	x		
Tampon faringian		x	x	
Ser	x	x	x	x
Sânge integral		x	x	x
Fecale		x	x	
Urină		x	x	
Spută		x	x	
Exsudat leziune		x	x	
Splină				x
Ganglioni limfatici				x
Rinichi				x
Ficat				x
Creier				x
Plămân				x

* Tampon rayon din narine şi părţile păroase ale feţei

agenţi după expunerea la aerosoli. Recoltarea cu tamponul nu poate fi utilizată ca un triaj medical al persoanelor expuse şi neexpuse întrucât nu a fost stabilită sensibilitatea metodei. Recoltarea cu tamponul din faringe poate fi folosită pentru VEE – virusul encefalitei equine Venezuelene şi pentru virusul variolei. Majoritatea agenţilor bacterieni pot fi izolaţi din sânge după debutul bacteriemiei.

Metode clasice microbiologice

Cultivarea este metoda cea mai bună pentru identificarea agenţilor bacterieni (Tabelul 4). Metodele clasice de cultivare pot evidenţia unii agenţi în concentraţii subletale. Laboratoarele din reţeaua de sănătate publică pot face culturi, coloraţii şi microscopie. Sunt necesare instruiri în plus pentru identificarea unor agenţi neobişnuiţi. Laboratoarele trebuie dotate cu reactivi de diagnostic şi aparatură necesară. Trebuie să se lucreze în hote de protecţie biologică din clasa II sau III.

Examinarea microscopică

Probele care conţin un agent biologic prezumtiv trebuie examinate la început prin microscopie – utilizând tehnici de colorare,

Tabelul 4

Limite de decelare a tehnicilor de identificare a *Bacillus anthracis*

Metoda de identificare	Limita relativă de detectare UFC/ml	Estimarea duratei analizei*
HHA	100.000	10-15 min
ELISA	100.000	90-150 min
Microscopie**	10.000	60-120 min
PCR	10 – 100	20-150 min
Cultivare	1	8-20 h

HHA = Hand-held immunochromatographic assay

* Nu este inclus timpul de pregătire a probei. Sensibilitatea şi viteza analizei depind de concentrarea ţintei şi metoda utilizată

** Microscopia poate include metode simple de colorare sau imunofluorescenţă pentru creşterea specificităţii. Cele două virusuri periculoase - virusul variolei şi virusul VEE nu trebuie mânuite şi cultivate fără a dispune de condiţii corespunzătoare (45). Se examinează la microscopul electronic ţesuturile infectate pentru a observa forma caracteristică a virusurilor. Pentru cultivare se utilizează linii celulare continue derivate din rinichiul maimuţei verzi africane, BS-C-40 (derivată din celulele BS-C-1) şi celule Vero. Culturile virale sunt identificate prin imunofluorescenţă, anticorpi specifici monoclonali, prin ELISA sau PCR. VEE prezintă cel puţin 12 variante sau subtipuri care pot fi identificate prin analiza secvenţială sau prin revers transcriptaza PCR. Alte virusuri pot fi identificate prin metode clasice.

microscopia cu contrast de fază şi imunofluorescenţă, tehnici care în decurs de o oră pot face o evaluare iniţială. Examinarea pe frotiu Gram şi microscopia cu contrast de fază vor permite să se observe forma bacteriei – vegetativă sau sporulată. Se poate concentra proba prin microcentrifugare şi spălare ulterioară. Sporii liberi de B. anthracis nu se pot observa pe coloraţia Gram, la microscopul cu contrast de fază se pot vedea sub forma unor ovoizi, refractili.

Microscopia electronică se utilizează în suspiciunea de infecţii virale. Pot fi evaluate în decurs de 4-5 ore probele care conţin mai mult de 100.000 unităţi formatoare de plaje pe ml.

Cultivarea

Medii de cultură

Majoritatea agenţilor bacterieni aerobi pot fi izolaţi prin folosirea a trei medii: geloza cu sânge de berbec 5% (SBA), agar Mac Conkey (MAC) şi geloza cisteina cord cu sânge de berbec 5% (CHA). Pe mediul SBA cresc B. anthracis, Brucella spp., Burkholderia spp. şi Y. pestis. Pe mediul MAC – selectiv pentru Enterobacteriacee – cresc Burkholderia spp. şi Y. pestis.

Pe CHA creşte în plus faţă de bacteriile care se dezvoltă şi pe SBA şi MAC F. tularensis. Se poate utiliza un mediu lichid – bulionul thioglicolat sau bulionul tripticaz soia, cu subcultivare pe mediul SBA.

Dacă se suspectează prezenţa altor tipuri de microorganisme se poate suplimenta setul de medii de cultură. Este recomandabil să se folosească mai multe feluri de medii de cultură.

Însămânţarea şi incubarea

Probele lichide se însămânţează direct pe medii de cultură solide, cu dispersie pentru a obţine colonii izolate.

Probele care nu sunt lichide se suspendă în apă sau în tampon fosfat salin în diluţie de 1:10 (w/v).

Suprafeţele contaminate pot fi spălate cu un volum minim de tampon fosfat salin cu 0,3% polisorbat 20. Lichidul se însămânţează cu o ansă de 10 ml sau cu pipeta în cantitate de 10-50 ml.

Toate mediile inoculate se incubează la 35° ± 2°C. Ideal mediile cu sânge se incubează în atmosferă 5% CO_2, atmosferă care facilitează creşterea bacteriilor pretenţioase cum sunt unele tulpini de Brucella abortus.

Examinarea mediilor însămânţate

Se apreciază: felul şi mărimea coloniilor, hemoliza, numărul coloniilor. Coloniile de B. anthracis sunt de 2-4 mm sau mai mari, coloniile de bacili Gram negativi Brucella, Burkholderia, Francisella şi Yersinia sunt punctiforme, de 1-2 mm. Aspectul coloniilor este diferit în funcţie de mediu, astfel B. anthracis formează colonii rugoase nehemolitice pe SBA şi nu creşte pe MAC. Burkholderia şi Yersinia formează colonii punctiforme lactozo-negative pe MAC. Pe SBA coloniile de Brucella spp. B. mallei, B. pseudomallei şi Ypestis sunt nehemolitice. F. tularensis formează colonii nehemolitice dar creşte numai excepţional pe SBA. Hemoliza se constată şi pe mediul CHA.

Tulpinile suspecte izolate trebuie identificate prin metode clasice biochimice sau prin utilizarea de stripuri în sisteme automate, prin imunodiagnostic, profilul acizilor graşi, amplificare genică, molecular fingerprinting şi trebuie să se testeze sensibilitatea la antibiotice.

Pentru fiecare probă examinată se apreciază numărul şi proporţia fiecărui tip de colonii. Unele probe, cum sunt plicurile cu pulberi conţin flora mixtă – bacterii care se găsesc în mod normal pe piele, pe plic, timbre şi hârtie (Staphylococcus epidermidis, bacterii corineforme, Streptococcus spp). Probele aparţinând armelor de distrugere în masă conţin de obicei culturi pure în concentraţii mari. Microbiologul trebuie să cunoască flora normală din fiecare tip de prelevat. Unii agenţi infecţioşi ca B. anthracis, F. tularensis şi C. botulinum pot fi găsiţi în cantităţi mici în probe de mediu, în funcţie de condiţiile locale.

Variatele tehnici de identificare a Bacillus anthracis (23) şi limitele metodelor sunt figurate în tabelul 4.

Metode imunodiagnostice

Pentru confirmarea unui diagnostic clinic se utilizează în mod obişnuit decelarea antigenelor şi anticorpilor specifici. Metodele imunologice sunt în general mai puţin sensibile în punerea în evidenţă a majorităţii agenţilor biologici periculoşi decât cultivarea şi amplificarea genică. Pentru utilizare clinică sunt immunofluorescenţa, immunohistochimia şi ELISA.

Metodele imunodiagnostice pot fi folosite numai după cunoaşterea limitelor de sensibilitate şi specificitate. Fără o

concentrare a probei sensibilitatea multor metode imunodiagnostice este de 100-1000 ori peste doza infecţioasă estimată. Unele teste nu au specificitatea necesară, spre ex. bacteriile din grupul B. cereus au antigene de suprafaţă asemănătoare cu B. anthracis. În prezent se evaluează un reactiv care conţine anticorpi specifici pentru antigenele de suprafaţă ale sporilor de B. anthracis.

Ca metode de screening clinic se folosesc ELISA, immunohishochimia, immunofluorescenţa împreună cu coloraţia Gram sau altă coloraţie. Toate studiile imunologice necesită confirmări prin metode de identificare.

Punerea în evidenţă a anticorpilor în serul bolnavilor nu este de cele mai multe ori folositoare întrucât în cazul agenţilor etiologici ai armelor biologice moartea survine înaintea apariţiei unui răspuns imun.

Metode de biologie moleculară

Pentru identificarea unor organisme neviabile în concentraţii mici sau inactivate se preferă metodele de biologie moleculară. Utilizarea PCR (polymerase chain reaction) pentru identificarea agenţilor infecţioşi constituie o metodă de rutină pentru multe dintre marile laboratoare clinice şi pentru centrele de referinţă. S-au făcut studii pentru evidenţierea agenţilor etiologici ai armelor biologice prin amplificare genică (Tabelul 5). Deşi sensibile, metodele clasice de amplificare genică sunt deseori scumpe, laborioase şi necesită personal cu înaltă calificare.

Prepararea probelor

Analiza genelor se bazează pe obţinerea acizilor nucleici purificaţi, manoperă care durează uzual 2-6 ore în funcţie de metoda utilizată. Cele mai sigure metode se bazează pe amestecarea probei la recoltare cu un agent denaturant ca fenol/cloroform pentru ADN şi RNA sau cu guanidina hidroclorică numai pentru RNA. Probele astfel recoltate pot rămâne stabile timp de un an la temperatura camerei. Din aceste probe acidul nucleic este extras cu un solvent organic, precipitat cu isopropranolol sau ethanol şi resuspendat într-un volum redus. Prin metodele de extracţie organică, care durează 30 min – 1 h, se

Tabelul 5

Ţinte moleculare pentru identificarea agenţilor etiologici ai armelor biologice

Agent biologic	Gena ţintă
Bacillus anthracis	capA, cap B, capC Ba813 lef, cya, pag
Yersinia pestis	pst caf1, YopM, pla irp2, fur
Brucella spp.	omp2a, omp 2b OMP 25, OMP 31 IS711
Burkholderia spp.	23sRNA
Francisella tularensis	tu14 FopA
Toxina botulinică	A, B, C, D, E, F, G
Enterotoxinele stafilococice	entA, entB, entC, entD, entE eta, etb, tst
Virusul variolei	HA
Virusurile encefalitelor equine VEE, EEE, WEE	E1, E2 C, NSP1
Virusurile febrelor hemoragice Arenavirusuri, filovirusuri, hantavirusuri	NP, GPC L G1, G2

inactivează agenţii cu patogenitate mare, se inactivează nucleazele, se elimină inhibitorii posibili ai enzimelor utilizate în PCR şi în alte tehnici de amplificarea ADN-ului şi se poate recupera ARN-ul. Pentru ARN probele trebuie ţinute la frigider întrucât la temperatura camerei RNaza degradează ARN-ul. Sângele se refrigerează, nu se congelează pentru a nu se liza hematiile deoarece hemul inhibă PCR-ul. Metodele rapide comerciale folosesc pentru liza bacteriilor şi virusurilor detergenţi sau enzime. Se concentrează acidul nucleic, se elimină contaminanţii, se adsoarbe acidul nucleic pe silicagel sau sfere magnetice sau se filtrează prin hârtie de filtru specială care leagă stabil DNA-ul sau adsorbţie pe coloană. Dacă proba este uscată pe hârtie de filtru specială, aceasta este stabilă o perioadă îndelungată şi poate fi expediată fără a fi menţinută la rece. Agenţii etiologici ai armelor biologice pot fi purificaţi în cel mult 50 minute prin folosirea metodei bazate pe hârtie de filtru specială. Pentru bacteriile sporulate identificarea prin metoda amplificării este dificilă deoarece trebuie lizaţi sporii. Se poate obţine germinarea sporilor

în timp de o oră şi apoi se începe extracţia. O metodă mai rapidă include folosirea ultrasunetelor, încălzirea la 95°C timp de 10 min. şi centrifugarea.

Prepararea ADN-ului sporilor de Bacillus este posibilă în 30 sec. printr-o metodă nouă de utilizare a ultrasunetelor (microsonicare) (8, 9, 55).

Tehnica PCR

Tehnica PCR, pusă la punct în 1983, este o metodă de amplificare a acizilor nucleici specifici – ADN sau RNA. Deoarece RNA-ul nu poate fi utilizat ca tipar pentru PCR se utilizează o tehnică care cuprinde două etape: prima constă în revers transcripţia RNA în cDNA, a doua este amplificarea (RT-PCR). Metoda PCR, de amplificare a ADN sau cADN, are o sensibilitate mare în decelarea şi confirmarea prezenţei unui agent infecţios într-un prelevat, inclusiv în preparate fixate cu formalină sau parafină, în preparate intens contaminate sau conservate necorespunzător, prelevate la care nu se obţin culturi pozitive. În metoda standard PCR o pereche de primeri oligonucleotidici sunt aleşi pentru a se lega de capetele 5' şi 3' ale secvenţei ţintă rezultând 75-5000 perechi de baze. În metoda standard PCR sunt trei reacţii controlate termic: denaturarea la 95°C timp de 1 min., hibridizarea la 50-60°C timp de 1 min. şi elongarea la 72°C timp de 2-3 min. Aceste trei reacţii sunt repetate de aprox. 30 ori în decurs de 2-3 ore după care urmează analiza produsului post PCR. Pot apărea reacţii fals pozitive datorate contaminării.

PCR cuplată cu reacţii de hidroliză a probei, ca TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA) a demonstrat că timpul real de detecţie a PCR este o realitate (24, 35, 36). Au fost puse la punct peste 50 teste bazate pe reacţii chimice pentru 26 agenţi infecţioşi. Există mai multe termocicloare care decelează semnalul fluorescent: Applied Biosystems (Foster City, CA), Roche Diagnostics (Indianapolis, IN), Idaho Technologies (Salt Lake City, UT), Cepheid (Sunnyvale, CA) şi Bio-Rad (Hercules, CA). Identificarea agenţilor etiologici ai armelor biologice în 20-40 min, după purificarea acizilor nucleici este posibilă prin utilizarea termocicloarelor foarte rapide cum sunt LightCycler (Roche Molecular System), Ruggedized Advanced Pathogen Identification Device (RAPID, Idaho Technologies) şi SmartCycler (Cepheid). În laboratoarele medicale s-a preferat testarea cu RAPID

şi SmartCycler XC. Ambele instrumente au o limită de decelare identică de 10 fg pentru gena ţintă a antigenului protector a Bacillus anthracis în mai puţin de 30 minute după prelucrarea probei. Prin utilizarea noilor tehnici de prelucrare, identificarea prezumtivă a majorităţii agenţilor biologici poate fi făcută în 2 ore sau mai puţin utilizând metode rapid fluorescente, comparativ cu aprox. 6 ore prin metodele vechi PCR.

Amplificarea unui singur set de gene poate fi nesatisfăcătoare pentru identificare, deoarece pot să apară schimbări genetice în mod natural sau pot fi obţinute prin inginerie genetică. Trebuie să se pună la punct seturi de probe faţă de mai multe gene ţintă. Se desfăşoară cercetări pentru noi reactivi faţă de alţi markeri: de virulenţă, de gen, de patogenitate, de răspuns al gazdei. În viitor sistemele de diagnostic se vor baza pe mai mulţi markeri independenţi.

Decelarea produsului post amplificare

Analiza produsului post amplificare se poate realiza prin electroforeza în gel de agaroză sau poliacrilamidă şi prin colorare cu bromura de etidiu pentru a vizualiza mărimea fragmentelor ADN.

Metode de amplificarea a 16S şi 23S rRNA

Eubacteriile cunoscute pot fi identificate prin genele prezente pe acidul ribonucleic ribosomal 16S şi 23S. Un sistem comercial PCR care utilizează primeri 16S rRNA (Applied Biosystems, Foster City, CA) poate determina secvenţa genelor 16S a coloniilor izolate. Secvenţa necunoscută este comparată cu baza de date care cuprinde mai mult de 1200 secvenţe cunoscute 16S rRNA. Numeroşi agenţi patogeni care produc meningite şi septicemii pot fi identificaţi prin această tehnică în probe de lichid cefalorahidian sau sânge (29), există însă dificultăţi legate de puritatea ADN polimerazei termostabile şi posibilele contaminări (16).

O altă metodă, care folosind primeri universali, amplifică regiunea variabilă a genei 23S rRNA urmată de hibridizarea unui oligonucleotid, s-a arătat promiţătoare pentru identificarea în 4 ore a bacteriilor din hemoculturi (1).

Metoda PCR 16S rRNA poate fi utilizată pentru evidenţierea psitacozei, febrei Q şi tularemiei, dar pentru alte specii (Yersinia pestis, Burkholderia mallei, Burkholderia pseudomallei, Bacillus

anthracis, Brucella) nu sunt variaţii suficiente ale genei 16S rRNA pentru o identificare corectă.

Real-Time Polimerase Chain Reaction

Analiza simplă şi automată real-time PCR a fost posibilă prin monitorizarea continuă a fluorescenţei produsului PCR acumulat cu o nouă generaţie de termocicloare cu sisteme de spectrofluorometrie. Sistemele utilizează pentru monitorizarea ţintei probe ADN hibridizate marcate fluorescent la capetele 5′ sau 3′. Proba fluorescentă produce semnal numai în prezenţa secvenţei ţintă. Există mai multe instrumente pentru real-time PCR care identifică mai rapid decât sistemele PCR convenţionale. Metoda permite desfăşurarea simultană a amplificării şi a analizei produsului, reduce timpul analizei produsului post PCR şi contaminările. Instrumentele real-time PCR folosesc două cicluri de temperatură pentru a mări viteza şi eficienţa reacţiei, 40 cicluri PCR în 10-90 min. Camerele de reacţie sunt miniaturizate pentru a permite un PCR eficient în volum mic, cu reducerea consumului de reactivi scumpi. Este posibil să se deceleze două sau mai multe ţinte prin folosirea de reactivi fluorescenţi diferiţi printr-o reacţie multiplex (26, 14). Instrumentele pot fi conectate la calculatoare fixe sau portabile dotate cu programe concepute pentru automatizarea analizei şi afişarea datelor referitoare la amplificare în diverse formate.

Tehnologia probelor fluorescente

Monitorizarea fluorescenţei produselor real-time PCR este legată de două fenomene: captarea (quenching) şi transferul de energie prin rezonanţa fluorescentă (fluorescence resonance energy transfer-FRET) (54). Când o moleculă de fluorocrom este excitată electronic printr-o lumină cu lungime de undă corespunzătoare, molecula donor excitată poate emite o lumină fluorescentă cu lungime de undă mai mare. Emisia de fotoni fluorescenţi poate fi inhibată sau captată de o moleculă acceptoare care absoarbe energia de excitaţie prin FRET. Un donor excitat poate transfera energia de excitaţie la o moleculă acceptor vecină prin FRET fără să emită lumină. Pentru un FRET eficient perechea donor-acceptor trebuie să fie apropiate, între 10-100Å, să aibă o suprapunere a spectrelor de excitaţie şi emisie şi o orientare a dipolilor aproximativ paralelă. Toţi fluorocromii au

absorbţia maximă (excitarea) şi emisia maximă în lungimea de undă vizibilă sau aproape de infraroşu (400-700 nm).

Coloranţi care leagă DNA-ul: SYBR Green I

Cea mai simplă metodă de evidenţiere a ampliconului se bazează pe legarea fluorocromului de DNA-ul dublu catenar (dsDNA). Fluorescenţa SYBR Green I (Molecular Probes, Eugene, OR) la bromura de ethidiu este accentuată când se leagă de dsDNA şi poate fi utilizată pentru identificarea produsului prin temperatura de denaturare (Tm) în timpul PCR. Prin creşterea lentă a temperaturii ampliconului peste Tm se identifică semnalul de la produsul corect. Dacă se monitorizează fluorescenţa în timpul PCR şi se suprapune temperaturii, se observă o scădere rapidă a fluorescenţei la produsul Tm când este monocatenar în întregime. SYBR Green I este utilă pentru optimizarea amplificării primerilor şi a condiţiilor de reacţie pentru a obţine un singur produs (46).

Probe TaqMan Hydrolysis

TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA) utilizează 5'exonuclează Taq ADN polimerazei pentru evidenţierea ţintei DNA. În metoda TaqMan oligonucleotidul este dublu marcat cu un fluorocrom verde reporter la capătul 5' şi cu unul orange quencher la capătul 3'. În proba intactă apropierea coloranţilor nu permite donorului să emită lumină (30). Dacă proba hibridizează cu ampliconul ţintă, desfacerea probei prin 5' exonuclează separă cei doi coloranţi. Intensitatea fluorescenţei verde emise este proporţională cu cantitatea de amplicon din reacţie.

Probe Fluorescence Resonance Energy Transfer Hybridization

Pentru a mări specificitatea produsului PCR se folosesc două hibridizări alăturate LightCycler (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN). O probă este marcată la capătul 3' cu fluoresceina (donor FRET), cea de a doua la capătul 5' cu fluorofor roşu (Cy5, LC-Red-640) serveşte ca acceptor FRET şi este modificată la capătul 3' prin fosforilare pentru a nu permite extensia. Se măsoară fluorescenţa emisă de fluoroforul roşu. Deoarece fluorescenţa nu

depinde de desfacerea enzimatică ireversibilă a probei, Tm probelor hibridizate poate fi precis urmărit.

Molecular Beacons (Stratagene, LaJolla, CA) este o metodă în care fluorescenţa probei poate fi decelată numai la temperatura de alipire.

Hairpin Primers

Evidenţierea produselor PCR cu primeri hairpin loop este comercializată de Scorpions (EuroGentec, Seraing, Belgia) şi Ampliflour (Intregen Co, Purchase, NY). Primerii fluorescenţi din aceste sisteme se pot utiliza atunci când probe specifice homogene nu pot fi decelate.

Multiplex PCR şi coloranţii reporter

Prin multiplex PCR sunt analizate mai multe ţinte simultan. Metoda multiplex este avantajoasă în special în cazul când materialul biologic este limitat şi când trebuie analizate multe probe (18). Este importantă alegerea quencher-ului. Probele TaqMan utilizează un quencher fluorescent (Tamra) care are o emisie$_{max}$ la 580nm şi doi coloranţi reporter cu spectre de emisie separate care nu se apropie de 580nm (ex. Fam şi Tet). Utilitatea multiplex PCR este limitată prin multiplele seturi de primeri competitori care produc interferenţă, limitând eficienţa şi sensibilitatea detecţiei.

Real-Time ADN Amplification şi sistemele de detecţie cu probe fluorescente ABI PRISM 7700 Sequence Detection System

Unul dintre noile instrumente de evaluare real-time disponibil din 1996 este ABI PRISM 7700 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA). Sistemul SDS 7700, destinat probelor TaqMan, are un termociclor combinat, laser, detecţie spectrofluorometrică şi sistem software. Laserul cu argon produce lumină albastră la 488 nm pentru inducerea fluorescenţei colorantului reporter. Instrumentul SDS 7700 decelează fluorescenţa între 500-660 nm secvenţial în fiecare din 96 probe. Pot fi determinate cantitativ două sau mai multe ţinte în faza exponenţială a reacţiei PCR, când este o relaţie liniară între log input-ului numărului de còpii ale ţintei şi

numărul de cicluri pentru a atinge pragul de fluorescenţă (C_t). Metoda se desfăşoară în patruzeci de cicluri PCR, denaturarea în 15 secunde şi etapa de alipire-extensie de 1 minut, durata totală este astfel de două ore. Programul nu permite analiza în cursul desfăşurării PCR, analiza este disponibilă doar la sfârşitul amplificării.

Sistemul LightCycler

LightCycler Roche este primul sistem cu adevărat rapid care prin utilizarea de recipiente tubulare capilare permite citirea fluorometrică în aceleaşi tub. Prin controlarea temperaturii prin curenţi de aer se pot efectua 30 cicluri în mai puţin de 20 minute. Se pot citi trei coloranţi reporter diferiţi după fiecare ciclu PCR, astfel se poate opri sau extinde cercetarea.

Ruggedized Advanced Pathogen Identification Device

Ruggedized Advanced Pathogen Identification Device este un sistem portabil bazat pe tehnologia LightCycler pentru decelarea patogenilor în laboratoare militare şi de medicină legală. Instrumentul posedă două tipuri de protocoale: teste screening pentru a analiza o probă pentru mai multe microorganisme simultan şi analizarea mai multor probe pentru un singur microorganism. După terminarea ciclurilor de temperatură (45 cicluri în 20-30 minute), datele sunt trimise pe un laptop dotat cu un program Detector prin care se interpretează martorii şi testele ca pozitive, negative sau indeterminate.

SmartCycler G4, portabil şi noi sisteme Real-Time

Sistemul SmartCycler (Cepheid, Sunnyvale, CA) posedă 16 reacţii independente care se pot desfăşura simultan într-un singur bloc de procesare.

Advanced Nucleic Acid Analyser este un sistem portabil, cu baterii, cu cicluri termale rapide şi un laptop. Probele TaqMan sunt monitorizate prin utilizarea unei surse de excitare – o diodă care emite lumină albastră şi două fotodiode detector cu filtre de 530 şi 590 nm. Advanced Nucleic Acid Analyser analizează în 7 minute DNA-ul (6,7).

Sistemele Mx4000 (Stratagene, LaJolla, CA) şi ICycler (Bio-Rad, Hercules, CA) au surse cu variate lungimi de undă.

Rotor-Gene (Corbett Research, Sydney, Australia) are două surse laser luminoase la 470 nm (albastră) şi 530 nm (verde).

Tehnologii miniaturizate

Chip-ul ADN se bazează pe hibridizarea probei similar metodei Southern blott.

Se studiază un microchip bazat pe amplificare (Nanogen, San Diego, CA) pentru screeningul patogenilor prin utilizarea hibridizării ADN multiplex şi decelare prin amplificarea isotermică SDA (Strand-displacement amplification). Un sistem prototip deosebeşte patru agenţi patogeni prin porţiunea variabilă 16S rRNA într-un format „sandwich" (17).

Metode de tipizare bazate pe DNA

DNA fingerprinting (metode pentru decelarea pattern-ului unic al DNA) se utilizează pentru evidenţierea clonelor în epidemii şi pentru a urmări traseul epidemiologic al bolilor infecţioase. Metoda este folosită în SUA pentru studiul toxiinfecţiilor alimentare cu E. coli 0157: H7, Salmonella, Shigella şi Listeria. Alte tehnici ca Rep-PCR (repetitive element sequence-based PCR), random amplified polymorphic ADN şi altele au fost recent analizate (2,42).

Ţintele moleculare pentru identificare

Ţintele moleculare pentru identificare în PCR sunt genele care codifică toxine extracelulare şi factori de virulenţă (Tabel 5).

Pentru Bacillus anthracis se decelează genele plasmidice care codifică toxina, capsula şi un factor cromozomal pentru tulpinile virulente (Ba813). Pe plasmida pX01 se decelează gena factorului letal (lef) (47), a factorului edematos (cya) (19) şi a antigenului protector (pag). Pe plasmida pXO2 se evidenţiază genele capsulare (capA, capB, capC) (37). Metoda real-time PCR fluorescent permite detecţia B. anthracis în 20 minute (31).

Yersinia pestis posedă trei plasmide de virulenţă cu ţinte moleculare. Se pun în evidenţă ţinte aflate pe toate trei plasmidele pentru a decela şi tulpinile care nu posedă una din plasmide. Plasmida 101-kb poartă gena pentru antigenul capsular F1 (caf1) (33). Plasmida 9,6 kb conţine genele pentru coagulază şi

plasminogen activator (pla) (52) şi pesticină (pst)-bacteriocina (27). Dintre genele de patogenitate cromozomală câştigate prin bacteriofag sunt irp2, fur şi cele implicate în legarea fierului (13). Se pot evidenţia genele pentru antigenul V şi două proteine Yop antigazdă (YopM sau Yop 1).

Deoarece bacteriile din genul Brucella cresc încet s-au pus la punct metode rapide dintre care PCR evidenţiază genele omp2a şi omp2b specifice de specie (3, 40, 44). Diferenţierea speciilor Brucella este posibilă prin genele OMP 25 şi OMP 31 (15). Elementul mobil IS711 s-a utilizat pentru stabilirea speciei şi a biovarului (11, 57).

Burkholderia pseudomallei şi Burkholderia mallei au operoni identici 16S rRNA, singura deosebire este un nucleotid în poziţia 2143 din secvenţa 23S rRNA (4).

Prin PCR se poate evidenţia gena 16S rRNA a Francisella tularensis (50) şi gene specifice de gen tul4 (25, 28, 50, 51).

Tehnici PCR pot fi folosite pentru decelarea genelor toxinelor botulinice A, B, C, D, E, F – gene prezente pe cromozom, plasmide sau bacteriofag (56, 22, 10). Tehnica RT-PCR determină cantitativ expresia mRNA care codifică toxina (38).

Un sistem multiplex PCR enzyme immunoassay este folosit cu un primer pentru screeningul genelor enterotoxinelor stafilococice entA, entB, entC, entD, entE şi altul pentru genele toxinelor exfoliative eta şi etb şi genele toxinei sindromului şocului toxic 1 tst (5). Decelarea entB şi tst, a entA şi entB, a entB, entC şi tst este posibilă prin PCR (49,21,48).

Pentru virusul variolei gena pentru hemaglutinină (HA) este ţinta în tehnica TaqMan, ţinta prin care se diferenţiază de virusurile cowpox şi monkeypox (39, 41).

Virusurile encefalitelor Venezuelan equine encephalitis virus (VEE), Eastern equine encephalitis virus (EEE), Western equine encephalitis virus (WEE) au ca ţinte genele care codifică glicoproteina de înveliş (E1 şi E2), proteina capsidei (C) şi proteina nonstructurală 1 (NSP1) în tehnica RT-PCR (12, 34, 43, 53, 58).

Dintre virusurile febrelor hemoragice arenavirusurile au fost identificate prin amplificarea segmentului S care codifică proteina nucleocapsidei (NP) şi precursorul glicoproteinei de înveliş (GPC) în RT-PCR. Filovirusurile au ca ţinte polimeraza (gena L), glicoproteina şi proteina capsidei în RT-PCR. Porţiuni din segmentul care

codifică glicoproteinele de înveliş G1 şi G2 şi un segment mic care codifică proteina capsidei sunt utilizate în PCR pentru evidenţierea hantavirusurilor (20,32).

Un diagnostic rapid al agenţilor etiologici ai armelor biologice se poate realiza prin utilizarea tehnicilor de diagnostic clasic – cultivare, studii imunologice şi prin metode moleculare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anthony RM, Brown TJ, French GI** – Rapid diagnosis of bacteremia by universal amplification of 23S ribosomal ADN followed by hybridisation to an oligonucleotide array. *J Clin Microbiol*, 2000, 38, 781.
2. **Arbelt RD** – Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganisms. In Murray PR (ed). *Manual of Clinical Microbiology*, ed. 6 ASM Press 1995, p. 190.
3. **Bally GG, Krahn JB, Drasar BS et al** – Detection of Brucella melitensis and Brucella abortus by ADN amplification. *J Trop Med Hyg*, 1992, 95, 271.
4. **Bauernfelnd A, Roller C, Meyer D et al** – Molecular procedure for rapid detection of Burkholderia mallei and Burkholderia pseudomallei. *J Clin Microbiol*, 1998, 34, 27-37.
5. **Becker K, Roth R, Peters G** – Rapid and specific detection of toxigenic Staphylococcus aureus. Use of two multiplex PCR enzyme immunoassays for amplification and hybridization of staphylococcal enterotoxin genes, exfoliative toxin Belgrader P, Benett W, Hardley D. et al – Rapid pathogen detection using a microcip PCR array instrument. *Clin Chem*, 1998, 44, 2191.
7. **Belgrader P, Benett W, Hardley D et al** – PCR detection of bacteria in seven minutes. *Science* 1999, 284, 449.
8. **Belgrader P, Hansford D, Kovacs DA et al** – A microsonicator to rapidly disrupt bacterial spores. *Anal Chem*, 1999, 71, 4232.
9. **Belgrader P, Okusumi M, Pourahmadi F et al** – A microfludic cartridge to prepare spores for PCR analysis. *Biosens Bioelectron*. 2000, 14, 849.
10. **Binz T, Kurazono H, Popoff MR et al** – Nucleotide sequence of gene encoding Clostridium botulinum neurotoxin type D. *Nucleic Acids Symp Ser*. 1990, 18, 55-56.
11. **Bricker BJ, Halling SM – Differentiation of Brucella abortus bv. 1, 2 and 4, Brucella melitensis, Brucella ovis and** Brucella suis bv. 1 by PCR. *J Clin Microbiol*, 1994, 32, 26-60.
12. **Brightwell G, Brown JM, Coates DM** – Genetic targets for the detection and identification of Venezuelan equine encephalitis viruses. *Arch Virol*, 1998, 143, 731.
13. **Buchrieser C, Prentice M, Carniel E** – The 102-kilobase unstable region of Yersinia pestis comprises a high-pathogenicity island linked to a pigmentation segment which undergoes internal rearrangement. *J Bacteriol*, 1998, 180, 2321.
14. **Bustin SA** – Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays – 2000, 25, 169.
15. **Cloeckaert A, Verger JM, Grayon M et al** – Molecular and immunological characterization of the major membrane proteins of Brucella. *Fems Microbiol.* Lett, 1996, 145, 1.
16. **Corless MJ, Gulver M, Borrow R et al** – Contamination and sensitivity issues with a real-time universal 16S rRNA PCR. J Clin Microbiol, 2000, 38, 1747.
17. **Edman CF, Mehta P, Press R et al** – Pathogen analysis and genetic predisposition testing using microelectronic arrays and isothermal amplification. *J Investig Med*, 2000, 48, 93.
18. **Edwards MC, Gibbs RA** – Multiplex PCR: Advantages, development and applications. *PCR Methods Appl*, 1994, 3, S65.
19. **Escuyer V, Duflot E, Sezer O et al** – Structural homology between virulence-associated bacterial adenylate cyclases. *Gene*, 1988, 71, 293.
20. **Gibel LB, Zoller L, Bautz EK et al** – Rapid detection of genomic variation in different strains of hantaviruses by polymerase chain reaction technique and nucleotide sequence analysis. *Virus Res*, 1990, 16, 127.
21. **Gilligan K, Shipley M, Stiles B et al** – Identification of Staphylococcus aureus enterotoxins A and B gene by PCR-ELISA. *Mol Cell Probes*, 2000, 14, 71.

22. **Hauser D, Eklund MW, Kurazano H et al** – Nucleotide sequence of Clostridium botulinum C1 neurotoxin. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18, 4294.
23. **Henckal EA, Teska JD, Ludwig EA et al** – Current laboratory methods for biological threat agent identification. *Clinics in Laboratory Medicine*, 2001, 21, 661.
24. **Henchal EA, Ibrahim MS** – Evaluation of polymerase chain reaction assays for identifying biological agents. In Stopa PI, Bartoszeze MA. *Rapid Methods for Analysis of Biological Materials in the Environment*. Amsterdam, Olanda, 2000, p. 239.
25. **Higgins JA, Hubalek Z, Halouzka J et al** – Detection of Francisella tularensis in infected mammals and vectors using a probe-based polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*, 2000, 63, 310.
26. **Higuchi R, Fockler C, Dollinger G et al** – Kinetic PCR analysis: real-time monitoring of ADN amplification reactions. *Biotechnology*, 1993, 11, 1026.
27. **Iqbal SS, Chambers JP, Goode MT et al** – Detection of Yersinia pestis by pesticin fluorogenic probe-coupled PCR. *Mol Cell Probes*, 2000, 14, 109.
28. **Junhui Z, Rulfu Y, Jianchun L et al** – Detection of Francisella tularensis by polymerase chain reaction. *J Med Microbiol*, 1996, 45, 477.
29. **Klausegger A, Hell M, Berger A et al** – Gram Type-specific broad-range pCR amplification for rapid detection of 62 pathogenic bacteria. *J Clin Microbiol*, 1999, 37, 464.
30. **Lee LG, Connel CR, Bloch W et al** – Allelic discrimination by nick-translation PCR with fluorogenic probes. *Nucleic Acids Res*, 1993, 21, 3761.
31. **Lee MA, Brightwell G, Leslie D et al** – Fluorescent detection techniques for real-time multiplex strand specific detection of Bacillus anthracis using rapid PCR. *Appl Microbiol*, 1999, 87, 218.
32. **Lee SH, Hong SP, Shin TC et al** – Nucleotide sequence of nucleocapsid protein (N) of Hantaan virus isolated from a Korean hemorrhagic fever patient. *ADN Seq*, 1997, 7, 349.
33. **Lindler LE, Plano GV, Burland V et al** – Complete ADN sequence and detailed analysis of Yersinia pestis KIM5 plasmid encoding murine toxin and capsular antigen. *Infect Immun*, 1998, 66, 5731.
34. **Linssen B, Kinney RM, Aquilar P et al** – Development of reverse trancription-PCR assays specific for detection of equine encephalitis viruses. *J Clin Microbiol*, 2000, 38, 1527.
35. **Livak KJ, Flood SJ, Marmaro J et al** – Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization. *PCR Methods Appl*, 1995, 4, 357.
36. **Livak KJ, Marmaro J, Todd JA** – Towards fully automated genome-wide polymorphism screening. *Nat Genet*, 1995, 9, 341
37. **Makino S, Uchida I, Terakado N et al** – Molecular characterisation and protein analysis of the cap region, which is essential for encapsulation in Bacillus anthracis. *J Bacteriol*, 1989, 171, 722.
38. **McGrath S, Dooley JS, Haylock RW** – Quantification of Clostridium botulinum toxin gene expression by competitive reverse transcription-PCR. *Appl Environ Microbiol*, 2000, 66, 1423.
39. **Meyer P, Ropp SI, Esposito JJ** – Gene for A-type inclusion body protein is useful for a polymerase chain reaction assay to differentiate orthopoxviruses. *J Virol Methods*, 1997, 64, 217.
40. **Morata P, Quelpo-Ortuno MI, Reguera JM et al** – Posttreatment follow-up of brucellosis by PCR assay. *J Clin Microbiol*, 1999, 37, 4163.
41. **Neubauer H, Reischl U, Ropp S et al** – Specific detection of monkeypox virus by polymerase chain reaction. *J Virol Methods*, 1998, 74, 201.
42. **Olive DM, Bean P** – Principles and applications of methods for DNA-based typing of microbial organism. *J Clin Microbiol*, 1999, 37, 1661.
43. **Pfeffer M, Proebster B, Kinney RM et al** – Genus-specific detection ofalphaviruses by a semi-nested reverse transcription-polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, 57, 709.
44. **Quelpo-Ortuno MI, Garcia-Ordonez MA, Colomenero JD et al** – Hydrogen peroxide improves the efficiency of a peripheral blood PCR assay for diagnosis of human brucellosis. *Biotechniques*, 1999, 27, 248.
45. **Richmond JY, McKinney RW (ed)** – Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, ed. 4. Washington DC, US Government Printing Office, 1999.
46. **Rirle KM, Rasmunsen RP, Wittwer CT** – Product differentiation by analysis of ADN melting curves during the polymerase chain reaction. *Anal Biochem*, 1997, 245, 154.

47. **Robertson DL, Leppla SH** – Molecular cloning and expression in Escherichia coli of the lethal factor gene of Bacillus anthracis. *Gene*, 1986, 44, 71.
48. **Schmitz FJ, Stelert M, Hofmann B et al** – Development of a multiplex-PCR for direct detection of the genes for the enterotoxin B and C and toxic Shock syndrome toxin-1 in Staphylococcus aureus isolates. *J Med microbiol*, 1998, 47, 335.
49. **Schumacher-Perdreau F, Akatova A, Pulverer G** – Detection of staphylococcal enterotoxin B and toxic shock syndrome toxin: PCR versus conventional methods. *Zentrabl Bakteriol*, 1995, 282, 367.
50. **Sjostedt A, Eriksson U, Berglund L et al** – Detection of Francisella tularensis in ulcers of patients with tularemia by PCR. *J Clin Microbiol*, 1997, 35, 1045.
51. **Sjostedt A, Sandstrom G, Tarnvik A et al** – Nucleotide sequence and T cell epitopes of a membrane protein of Francisella tularensis. *J Immunol*, 1990, 145, 311.
52. **Sodeinde OA, Sample AK, Brubaker RR et al** – Plasminogen activator/coagulase gene of Yersinia pestis is responsible for degradation of plasmid-encoded outer membrane proteins. *Infect Immun*, 1988, 56, 2749.
53. **Strizki JM, Repik PM** – Coupled PCR-restriction enzyme analysis for rapid identification of structural gene relationships among strains of eastern equine encephalitis virus. *Virus Res*, 1996, 43, 69.
54. **Szollosi J, Damjanovich S, Matyus L** – Application of fluorescence resonance energy transfer in clinical laboratory. Routine and research. *Cytometry*, 1998, 34, 311.
55. **Taylor MT, Belgrader P, Furman BJ et al** – Lysing bacterial spores by sonication through a flexible interface in a microfluidic system. *Anal Chem*, 2001, 73, 492.
56. **Thompson DE, Brehm JK, Oultram JD et al** – The complete amino acid sequence of the Clostridium botulinum type A neurotoxin, deduced by nucleotide sequence analysis of the encoding gene. *Eur J Biochem*, 1990, 189, 73.
57. **Vemulapalli R, McQuiston JR, Schuring GG et al** – Identification of an IS711 element interrupting the wboA gene of Brucella abortus vaccine strain RB51 and PCR assay to distinguish strain RB51 from another Brucella species and strains. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999, 6, 760.
58. **Vodkin MH, Streit T, Mitchell CJ et al** – PCR-based detection of arboviral RNA from mosquitoes homogenized in detergent. *Biotechniques*, 1994, 17, 114.

F

PERSPECTIVE ÎN DEZVOLTAREA TEHNOLOGIEI DE PREVENIRE SPECIFICĂ (VACCINURI) ŞI APĂRARE (DIAGNOSTIC ETIOLOGIC ŞI SENSIBIL) ÎMPOTRIVA UNUI ATAC CU ARME BIOLOGICE

Un atac cu arme biologice asupra teatrelor de luptă poate produce un număr mare de îmbolnăviri pe o arie geografică întinsă; acest atac asupra populaţiei civile poate asocia, la numărul mare de cazuri, panică, isterie şi depăşirea capacităţii de intervenţie al structurilor de sănătate publică şi asistenţă medicală (1).

Lista exhaustivă a agenţilor biologici care pot fi utilizaţi ca arme biologice (Biological Diseases/Agents Listing, Centres for Disease Control and Prevention C.D.C, 01.07.2002) este limitată cel puţin teoretic pentru moment, (din raţiuni tehnice) la agenţii biologici din grupa A, a clasificării C.D.C.: Bacillus anthracis (antrax), Francisella tullarensis (tularemia), Yerssinia pestis (pesta), Clostridium botulinum (botulism), Variola major (variola), virusurile Ebola, Marburg, Lassa şi Machupo (2). În ultimii 50 de ani s-au acumulat multe date cu privire la aceşti agenţi biologici inclusiv în ceea ce priveşte contramăsurile medicale în cazul unui atac (1); cu toate acestea unele aspecte necesită încă acumulări.

În acelaşi timp corpul medical trebuie să fie pregătit pentru eventualitatea amplificării numărului agenţilor biologici incluşi în grupa A, ca şi pentru „ameninţarea reală" ce ar putea veni din partea „agenţilor biologici" modificaţi prin bioinginerie.

I. Contramăsuri împotriva ameninţărilor cu războiul biologic şi bioterorism

A. Domenii în care cercetarea medicală poate contribui la fundamentarea contramăsurilor:

1. Utilizarea biotehnologiei pentru a susţine prepararea unor vaccinuri, medicamente, teste clasice şi moderne de diagnostic, mult mai eficiente, sigure şi mai ieftine.
2. Descifrarea mecanismelor fundamentale ale producerii bolilor şi a secvenţelor genomice ale agenţilor biologici.

B. Contramăsurile împotriva ameninţărilor cu utilizarea ingineriei genetice (1)

În ultimele decenii progresele în domeniul ingineriei genetice au schimbat radical ameninţarea tradiţională „din partea agenţilor biologici naturali cu ameninţări din partea agenţilor biologici modificaţi prin exagerarea virulenţei, patogenicităţii, rezistenţei la antibiotice, rezistenţei în mediul înconjurător, producerea de toxine şi creşterea patogenicităţii şi a infecţiozităţii (reducerea dozei minime infectante).

Obiectivul contramăsurilor este de a interveni asupra proprietăţilor generale ale agenţilor biologici (modificaţi) şi nu asupra proprietăţilor specifice ale unui anume agent, şi prepararea pe această bază a vaccinurilor şi medicamentelor noi, precum şi detectarea mijloacelor de diagnostic.

C. Realizări în domeniul vaccinurilor împotriva agenţilor biologici utilizaţi ca arme biologice

Pentru profilaxia infecţiei cu agenţi biologici din grupa A a clasificării CDC a agenţilor biologici (3) există (doar) două vaccinuri: Antrax şi variolic (1).

Prin tehnologia recombinării s-au preparat mai multe vaccinuri: „botulinum toxid (recombinant C fragment)"; next generation anthrax vaccine (recombinant protective antigen"); „equine encephalitis vaccines (recombinant infectious clones)" şi „staphylococcal enterotoxine vaccine" (1).

Ultimele abordări biotehnologice în prepararea vaccinurilor implică cercetări asupra bazelor replicării şi nereplicării. Mai multe dintre bazele biologice ale replicării oferă promisiuni pentru prepararea vaccinurilor polivalente (multiagent vaccines) (1).

Se consideră urgentă prepararea vaccinurilor împotriva virusurilor encefalitice: encefalitei venezuelene equină, de est şi vest, întrucât aceste îmbolnăviri provoacă incapacităţi, pot evolua sever şi cu multe sechele neurologice (1). În acelaşi timp virusurile implicate îndeplinesc „la cote înalte" particularităţile de utilizare ca arme biologice (1).

Vaccinurile existente antiencefalită equină nu au primit licenţă de preparare, au imunogenicitate modestă şi necesită multiple rapeluri la unele persoane (1).

Prin utilizarea tehnologiei clonei ADN infecţioase şi a mutagenezei directe se poate obţine un vaccin viu atenuat modificat (1).

D. „Vaccinul multiagent" reprezintă „o provocare" pentru domeniul de cercetare în bioinginerie şi tehnologia preparării vaccinurilor prin recombinare; „prepararea unui singur vaccin eficient împotriva mai multor agenţi biologici (1).

Cele mai multe vaccinuri în uz împotriva principalilor agenţi biologici sunt vaccinuri monovalente: antiantrax, antipestă, antitoxină botulinică, antivariolă.

Se preconizează să se obţină vaccinuri eficiente împotriva mai multor agenţi biologici prin încorporarea mai multor gene sau antigene obţinute de la agenţi biologici diferiţi, vaccinuri care să imunizeze concomitent armatele în conflict, împotriva unui număr mai mare de agenţi biologici (1).

Dezvoltarea unui singur vaccin care să imunizeze împotriva mai multor agenţi biologici este similară cu utilizarea „vaccinurilor combinate": DPT (Difterie, Pertusis, Tetanos; rujeolă, parotidită, rubeolă), care şi-au trecut proba timpului după mai multe decade de aplicare (1).

Acest concept este util pentru a proteja trupele în conflict atât împotriva agenţilor biologici ameninţători cât şi împotriva agenţilor naturali ai bolilor infecţioase (1).

Mai mult, posibilitatea de a obţine imunitate protectivă împotriva mai multor ameninţări cu un număr redus de vaccinuri şi cu mai puţine doze înseamnă posibilităţi mai mari şi mai puţin timp pentru obţinerea protecţiei imune.

Pe de altă parte se reduc costurile de producţie, cresc posibilităţile de preparare a vaccinurilor în aceeaşi bază tehnică şi se scurtează timpul de obţinerea licenţelor de producţie.

Există mai multe posibilităţi tehnice de a realiza producerea de „vaccinuri multiagent":

1. Vaccinia vectored vaccines
2. RNA replicons from alfa virus platforms
3. Naked DNA

Vaccinia vectored vaccines

Virusul vaccinei a fost utilizat pentru prima dată ca vector pentru vaccinul împotriva variolei. Întrucât virusul vaccinei este un virus cu dimensiuni mari a putut fi uşor implicat prin inginerie genetică să exprime proteine de la alţi microbi care să acţioneze într-o manieră similară cu proteinele endogene ale vaccinei (1).

În acest fel corpul uman ar răspunde imun la aceste proteine (la fel ca la cele proprii vaccinei); succesul cu acest vector a fost totuşi limitat (1).

RNA Replicons From Alphavirus Platforms

O altă abordare foloseşte ARN replicons pentru „a livra" gene pentru antigenul străin ca parte a particulei virale. Repliconii sunt obţinuţi prin inginerie genetică.

Repliconii de bază includ patru gene nestructurale, 2bS promoter şi secvenţele terminale ale genomului VEE cu genele virale structurale scoase. Genele străine sunt inserate în locul acestor gene structurale ale VEE din care rezultă ARN-ul care se autoreplică capabil să exprime la nivel înalt genele străine. Prin contrasfecţie aceşti ARN repliconi pot fi „împachetaţi" în particule virale. Fără genele structurale aceste particule „virus-like" sunt ireversibil defective, nu pot replica dar sunt capabile încă să infecteze celulele, fapt care limitează replicarea la un singur ciclu la cei vaccinaţi, dar permite replicarea genelor din VEE replicon şi induce răspunsul imun la vaccinaţi.

În prezent, se produc candidaţi la vaccin: „VEE replicon vaccine candidates" pentru: pestă, antrax, febrele hemoragice Lassa şi Marburg şi botulism.

Naked ADN (1)

A treia abordare pentru prepararea vaccinurilor multiagent (polivalente) împotriva agenţilor biologici ai războiului biologic

utilizează plasmidele care încorporează ADN şi un puternic promotor eukariotic pentru a asigura transcripţia genelor ţintă de interes în sistemul mamalian.

Metoda „Naked ADN" implică introducerea deliberată a acestui ADN plasmidic în celulele vaccinaţilor. Acestea induc expresia proteinelor din genele de interes şi în general asigură un răspuns de lungă durată la proteina străină (4). Prin această metodă se produc candidaţi la vaccinurile: antiantrax, VEE, Marburg, Ebola şi variolă (1).

Întrucât durata pentru producerea, administrarea şi obţinerea efectului protectiv imun cu vaccinurile actuale şi chiar cu cele care au perspectiva introducerii în practică în viitorul apropiat este considerată prea mare, se fac eforturi pentru prepararea unor vaccinuri „mai potente" şi capabile să producă un efect protectiv într-un interval de timp mai scurt: „novel, faster-acting, mono potent vaccines" (1). Ţintele pentru atingerea acestui obiectiv:

Celulele care prezintă antigenul şi declanşează răspunsul imun.

Tehnologia ADN pentru prepararea rapidă de noi vaccinuri.

De exemplu: prin oligosinteză, secvenţa genomică a unui agent patogen poate fi cuplată cu robotica pentru a produce un vaccin într-o singură zi (1).

II. Progrese în domeniul diagnosticului

Între momentul declanşării unui atac cu arme biologice şi debutul semnelor şi simptomelor clinice există un interval de timp (denumit în bolile infecţioase incubaţie) care este destul de extins pentru a periclita sănătatea sau chiar viaţa celor expuşi.

Primul semn care sugerează că a fost efectuat un atac cu arme biologice este apariţia unui număr neobişnuit de mare al solicitărilor pentru asistenţa medicală, la distanţă de ore sau zile după ce agentul aerosolizat a dispărut şi nu mai este detectabil (1).

Obiectivul principal în diagnosticul precoce este acela de a identifica acele persoane care au fost expuse, cât mai curând posibil după expunere, de a efectua rapid triajul cazurilor şi a formula răspunsul la atac (1).

Este foarte important să dispunem de capacitatea de discriminare între un atac cu agenţi biologici naturali de unul cu agenţi biologici modificaţi genetic, ţinând seama de faptul că în ambele

cazuri majoritatea manifestărilor clinice de debut sunt similare debutului gripei (1).

Diagnosticul şi discriminarea trebuie realizate în timp real, atât in vitro cât in vivo şi pe cât posibil înaintea apariţiei simptomatologiei, în caz contrar se reduce timpul pentru intervenţie şi bolnavii mor (1). Pentru bolnavii care supravieţuiesc este urgent să se realizeze diagnosticul etiologic pentru a declanşa contramăsurile efective încă în timp util. *„În consecinţă, tratamentul eficient este condiţionat de diagnosticul clinic precoce şi identificarea agentului patogen"* (1).

Un singur sistem de diagnostic este insuficient pentru a acoperi necesităţile de diagnostic pentru toţi agenţii biologici care pot fi implicaţi sau pentru toate scenariile de bioterorism. Metodele analitice integrante includ: imunodiagnosticul, analiza acizilor nucleici şi confirmarea diagnosticului (1, 3, 4).

Diagnosticul integrat se compune din: diagnosticul clinic, „medical inteligence" (informaţii şi elemente de suspiciune), specifice, metode clasice de cultură, imunodiagnostic sensibil şi analiza rapidă a acizilor nucleici (1).

În ultimul timp se caută soluţii pentru miniaturizarea aparaturii şi scurtarea timpului pentru tehnica PCR, în vederea realizării unui diagnostic rapid.

Unele direcţii de cercetare au în vedere următoarele:

- Detecţia oxidului nitric expirat
  Detecţia oxidului nitric în aerul expirat este creditat a fi „un marker precoce" al expunerii la un agent patogen (4).
- Secvenţionarea genomică
  Librăria secvenţelor ADN a fost dezvoltată atât de mult încât există baze de date pentru cei mai importanţi agenţi ameninţători ai armelor biologice (1). Acestea asigură diferenţierea agenţilor patogeni de cei nepatogeni. Componentele moleculare ale agenţilor patogeni pot fi luate ca ţinte pentru dezvoltarea de noi metode de detecţie, diagnostic şi strategii terapeutice.
- Biosenzorii
  Utilizarea biosenzorilor constă în creşterea şi sterilizarea celulelor şi ţesturilor vii pe substraturi abiotice şi în a identifica momentul în care există o ameninţare în mediul înconjurător (prima semnalizare) din partea unor patogeni sau toxine

cunoscute sau necunoscute (1). De asemenea, este de dorit să se ştie exact ce fel de ameninţare există asupra sistemului nostru biologic prin raportarea schimbărilor fiziologice care apar în celule şi ţesuturi. Celulele care asigură baza fiziologică pentru detecţie pot include: neuroni, celule imune, celule endoteliale, fibroblaste, myocite, celule stem primordiale şi periferice (1).

- Celule B amplificator (1)
  Obiectivul acestui proiect este de a folosi celule B modificate genetic, care sunt foarte sensibile la antigenii străini, ca amplificatori pentru detecţia unei singure particule de agent patogen. Proiectul Canary implică celule B modificate prin inginerie genetică, cu o proteină detectabilă în bioluminiscenţă ca semnal de legare cu un antigen particular. Un aranjament al celulelor B, fiecare manipulate genetic pentru a detecta diferiţi patogeni poate fi integrat într-un cip. Rezultatele preliminare demonstrează specificitate înaltă şi răspuns rapid (4 citat de 1).

Într-un alt exemplu neuronii au fost cultivaţi într-un format încapsulat în trei dimensiuni cu hydrogel pentru a asigura un sistem capabil să detecteze toxinele biologice în mediul înconjurător. Culturile neuronale tridimensionale vor fi încorporate într-un proiect de senzori care vor asigura măsurarea răspunsului celular care va fi realizat ca răspuns la expunerea faţă de toxine (6, 7, 8 citaţi de 1).

Există mai multe condiţii de luat în consideraţie atunci când se ia decizia de a dezvolta un biosenzor bazat pe celule sau ţesuturi.

Prima: biosenzorii actuali sunt celule vii; trebuie asigurate necesităţile de nutrient şi un fluid eficient al nutrienţilor.

Al doilea: trebuie perfect integrate mai multe componente majore în acest probe-transductor sistem încât să permită procesarea şi schimbul de informaţii de la celule vii (probe) la transducerul optic, mecanic sau electric.

Al treilea: menţinerea stabilităţii biosenzorilor în toate condiţiile posibile, militare sau domestice sunt de importanţă extraordinară pentru ca acest sistem să fie funcţional. Biosenzorul optim bazat pe ţesuturi are o sensibilitate şi

specificitate înalte şi capacitate de determinare între agenţii patogeni şi „backround noise" şi va fi uşor de calibrat şi folosit.

Sistemul mai trebuie perfecţionat pentru a se obţine stabilitatea acestuia şi rezultate repetabile.

BIBLIOGRAFIE

1. **Culpeffer C Randol, Tratt D Willlam** – Advances in Medical Biological Defense Technology Clinics in Laboratory Medicine, vol 21, Number 3, September 2001, p. 679-689.
2. Biological Disease/Agents Listing Centers for Disease Control and Prevention C.D.C., 01.07.2002. http://www.bt.edc.gov/Agent/agenthist.asp.
3. **Galdblatt MJ** – DSO Overview Presented at the Defense Advanced Research Project Agency 21st System and Technology Lymfosicine (DARPA Tech), Dallas, Tx, September 6-8, 2000.
4. **Morse SS** – Defending against biological warfare: Programs of Defense Advences Research Agency 20th Systems and Technology Symposium (DARPA Tech) Denver, CO, June 7-10, 1999.
5. **Redolph AS** – Tissue-based biosensors. Defense Advances Research Projects Agency Biological Warfare Defense Available at: http://www.drpa.mil/dso
6. **O'Conner SM, Andvandis JD, Shapper KAM et al** – Immobilization of neutral cells, in three dimensional matrices for biosensor applications. Biosens Bioelectron 14; 871-881, 2000.
7. **Pancerazio JJ, Whelan JP, Brokholder DA et al** – Development and application of cell-based biosensors. *Ann Biomed Eng*, 27, 697-7111, 1999.
8. **Rudolph AS** – Tissue-based Biosensors. Defense Advanced Research Projects Agency. *Biological Warfare Defense*. Available at: http://www.darpa.mil/dso

G

RĂSPUNSUL LA ATACUL CU ARME BIOLOGICE „ATACUL BIOTERORIST“

În data de 11 septembrie 2001 a avut loc „Atacul terorist“ asupra Centrului Mondial al Comerţului din New-York şi asupra Clădirii Pentagonului; după numai 24 de zile (4 octombrie 2001) în Statele Unite ale Americii „a fost notificat“ un alt Eveniment terorist, „Atacul cu antrax 2001 USA“ (1).

Atacul biologic terorist, cu spori de B. anthracis, marchează declanşarea primei epidemii de antrax transmis pe cale respiratorie (inhalational Antrax) indusă printr-un atac terorist. Ţinta atacului: „populaţia civilă“, vehiculul sporilor de antrax: „plicuri poştale“ adresate unor persoane publice şi private, diseminate prin Serviciul Poştal Federal.

Au fost diagnosticate 22 cazuri de antrax (11 cazuri de antrax transmis pe cale respiratorie „Antrax inhalational“), s-au înregistrat 5 decese. Mai mult de 10.000 de persoane au primit tratament profilactic după expunere; peste 20.000 au început tratamentul profilactic, tratament care a putut fi întrerupt în cazul că expunerea era infirmată (clinic şi prin teste de laborator). Multe sute de persoane au fost victime ale „păcălelilor“ sau alarmelor false. Încă mulţi au fost neliniştiţi de necunoaşterea situaţiei exacte a membrilor familiei, prietenilor, colegilor. Diseminarea nu s-a limitat la teritoriul Statelor Unite, ci s-a extins la ambasadele SUA din Europa şi nu numai (3, 6).

Acest eveniment despre care anterior s-a afirmat că „nu va avea loc niciodată“ a schimbat profund percepţia cu privire la Structura şi Funcţionarea Unităţilor de Sănătate Publică, rolul şi conexiunile acestora cu alte structuri de Stat şi locale (Biroul Federal de Investigaţii – FBI; Structurile (juridice) de aplicarea legii; Agenţia Chimică şi Biologică, Impactul potenţial asupra

mediului înconjurător, Sistemul de tratament al apelor) în cazul unui atac cu arme biologice (1, 2, 5).

La data la care a fost efectuat Atacul cu Antrax 2001, în Statele Unite erau în vigoare deciziile Securităţii Naţionale nr. 35 şi 44 emise în luna noiembrie 1969 (pentru microorganisme) şi februarie 1970 (pentru toxine prin care Statele Unite adoptau politica de a nu recurge niciodată la armele biologice (4); respectiv de sistarea programului ofensiv în domeniul Armelor biologice şi distrugerea arsenalului biologic existent (5).

În consecinţă, cercetările în bolile infecţioase au fost orientate exclusiv către măsurile defensive: prepararea testelor de diagnostic, vaccinuri, terapia în infecţiile produse de armele biologice (5), răspunsul şi riposta la Atacul biologic terorist (2, 5).

Această decizie se menţine şi în prezent, Administraţia Americană (conform informaţiilor din mass-media) a alocat de curând o sumă importantă pentru cercetări şi preparare de vaccinuri necesare în profilaxia bolilor infecţioase indiferent dacă acestea apar în epidemii „dezvoltate natural" sau au fost determinate prin recurgerea la „Armele biologice". Decizia statuează concepţia actuală în delimitarea bolilor infecţioase care, prin evoluţia lor epidemică (naturală sau indusă de atacul terorist cu arme biologice), periclitează siguranţa naţională (14).

A. Concluzii după Atacul cu Spori de Bacillus anthracis 2001, USA

1. Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane şi celelalte Agenţii de Stat şi Locale rămân permanent în alertă pentru a sesiza primul semn care ar sugera formularea suspiciunii evoluţiei epidemice a unui agent biologic natural sau unul transformat în armă biologică (1).
2. Rolul principal în descoperirea cazului iniţial, într-un atac cu arme biologice, îl au medicii clinicieni şi medicii specialişti în bacteriologie clinică (1, 8).
3. Antrax Atac 2001 SUA a subliniat importanţa „triunghiului de aur" (1):
   a. Clinician, bacteriolog clinic.
   b. Sistemul de aprovizionare al structurilor medicale.
   c. Oficialii din structurile de Sănătate Publică.

4. Prin monitorizarea:
   a. Solicitărilor de asistenţă medicală
   b. Cererilor de medicamente
   c. Solicitărilor adresate serviciului de urgenţă şi intoxicaţii
   d. Solicitărilor adresate laboratoarelor medicale,
   se pot oferi informaţii în legătură cu consumarea în trecutul apropiat a unui „atac acoperit cu arme biologice" (1, 5)

B. Organizarea răspunsului faţă de un atac cu arme biologice se bazează pe integrarea „măsurilor specifice" în activitatea structurilor (sanitare şi nu numai) existente, cărora apoi li se consolidează baza materială şi modul de funcţionare

1. În abordarea atacului cu arme biologice asupra populaţiei civile de către Structurile de Sănătate publică şi Asistenţă Medicală trebuie să se ţină seama de unele particularităţi:
   a. Atacul cu arme biologice asupra populaţiei civile diferă de evoluţia unei „epidemii dezvoltate natural";
   b. Asistarea medicală a populaţiei expusă atacului diferă în funcţie de momentul în care a fost confirmat atacul:
      - înainte de expunere
      - după expunere
      - după apariţia simptomelor.

Înainte de expunere: imunizarea activă (vaccinurile) sau profilaxia cu antibiotice pot preveni boala. În profilaxia generală, imunizarea activă (vaccinarea) este recomandată numai pentru grupurile militare expuse la risc nu şi pentru populaţia civilă.

După expunere, dar înainte de apariţia simptomelor, se recomandă profilaxia prin recurgerea la imunizarea activă şi administrarea antibioticelor.

După apariţia simptomelor clinice se aplică terapia similară cazurilor confirmate; dacă nu se confirmă se întrerupe terapia.

C. Complexitatea intervenţiei unităţilor de îngrijiri medicale în caz de atac cu arme biologice

1. Complexitatea răspunsului la atacul cu arme biologice, concepţia, structura şi aplicarea planului de răspuns al serviciilor de îngrijiri medicale impun o colaborare strânsă

între Departamentul de Sănătate Publică şi Servicii umane şi alte structuri implicate în acest tip de evenimente.
   a. Managementul dezastrelor
   b. Structurile (juridice) de aplicare a legii
   c. Structurile informative centrale şi locale
2. Stabilirea:
   - Responsabilităţilor
   - Relaţiilor de subordonare
   - Sistemului informativ şi circulaţia informaţiilor care reprezintă domenii prin activitatea cărora se pot obţine succese „numai dacă se lucrează împreună" (2).
3. Responsabilitatea faţă de atacul cu arme biologice impune sectorului de Sănătate Publică şi Asistenţă Medicală să înceapă cu stabilirea priorităţilor (2):
   a. Protecţia bolnavilor, personalului şi a bazei materiale.
   b. Asigurarea îngrijirilor medicale celor care solicită asistenţă.
   c. Protecţia mediului înconjurător şi al unităţilor care asigură îngrijiri de sănătate.

În cazul evenimentelor de dimensiuni mari punctul 3 privitor la protecţia mediului înconjurător nu poate fi realizat decât cu implicarea autorităţilor locale care se ocupă de protecţia mediului înconjurător (2).

C. Răspunsul Sectorului de Asistenţă Medicală la atacul cu Arme biologice (schematic) (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11)

În figura nr. 1 sunt prezentate secvenţele răspunsului sectorului de asistenţă medicală (modificat după 2).

1. Recunoaşterea evenimentului (atacului cu arme biologice)

Atacul cu arme biologice poate fi declanşat şi se desfăşoară sub două forme: „deschis" sau „acoperit" (3). Pentru clasificarea tipului de atac (deschis sau acoperit) structurile informative, de Sănătate Publică şi Asistenţă Medicală îşi conjugă eforturile şi activităţile în conformitate cu „Planul integrat de răspuns la atacul biologic", urmând schemele din figurile 1 şi 2 şi în baza principiilor stabilite în tabelul 1: „Similarităţi şi diferenţe între investigaţiile de Sănătate Publică şi cele de Aplicare a legii (juridice) (5).

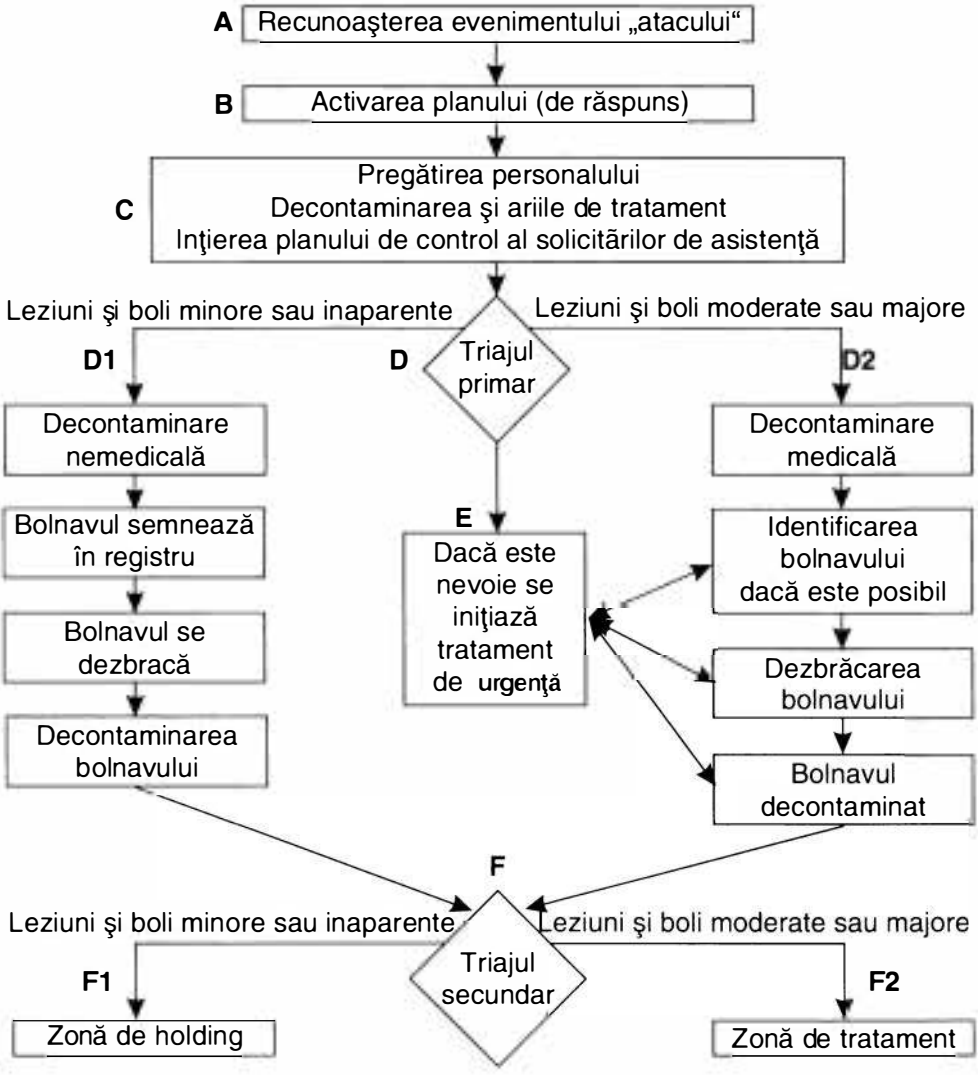


Figura 1
Răspunsul la un atac cu arme biologice
Schema evoluţiei îngrijirilor de sănătate

Cu toate că, atât Sănătatea Publică cât şi structurile de aplicarea legii protejează populaţia, metodele şi natura muncii în cele două formaţii este diferită.

Similarităţile şi diferenţele între investigaţii din Sănătatea Publică şi structurile de aplicarea legii trebuie cunoscute, înţelese şi coordonate în aşa fel încât ambele să poată fi „performante şi profitabile pentru ambele domenii".

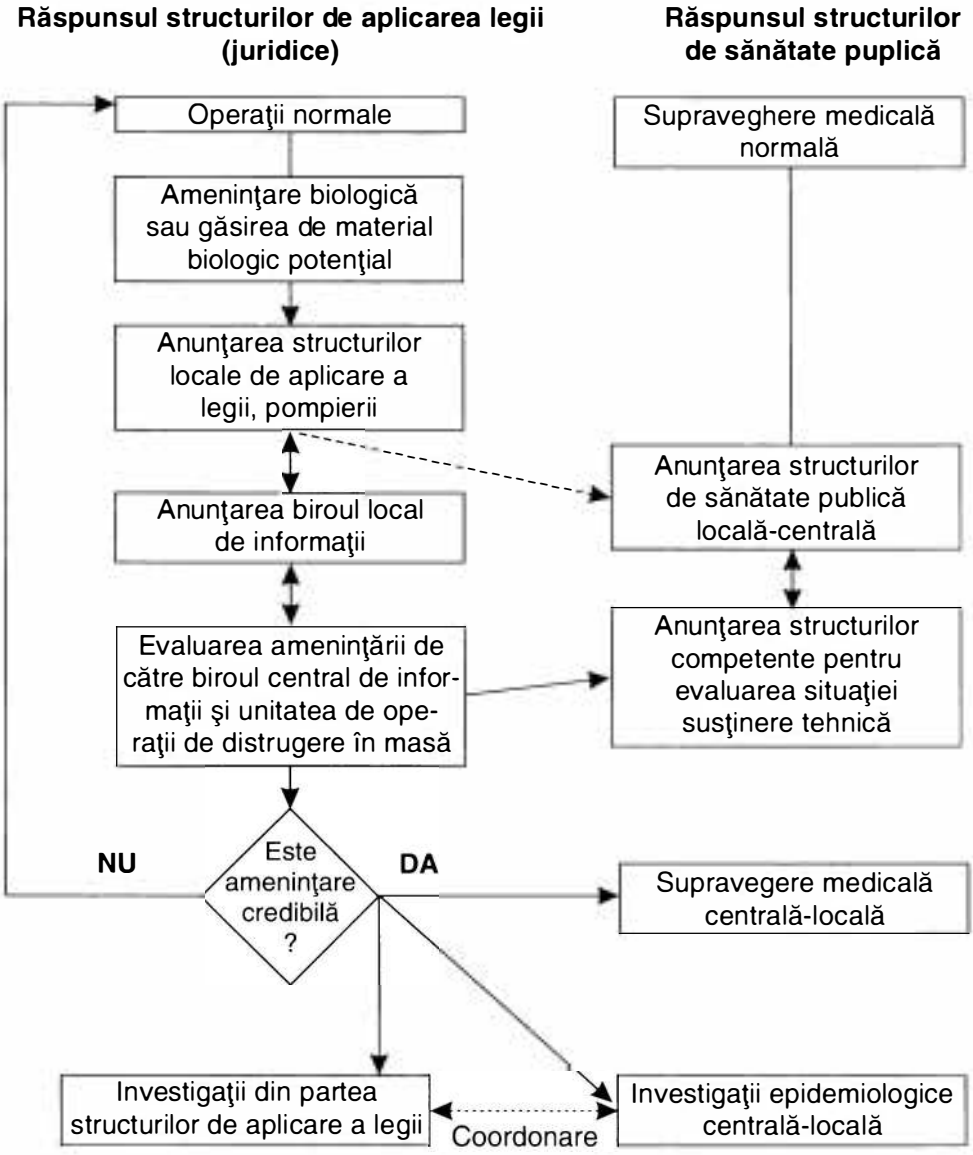

Răspunsul structurilor de aplicarea legii (juridice)
Răspunsul structurilor de sănătate puplică
Operaţii normale
Supraveghere medicală normală
Ameninţare biologică sau găsirea de material biologic potenţial
Anunţarea structurilor locale de aplicare a legii, pompierii
Anunţarea structurilor de sănătate publică locală-centrală
Anunţarea biroul local de informaţii
Anunţarea structurilor competente pentru evaluarea situaţiei susţinere tehnică
Evaluarea ameninţării de către biroul central de informaţii şi unitatea de operaţii de distrugere în masă
NU
Este ameninţare credibilă ?
DA
Supravegere medicală centrală-locală
Investigaţii din partea structurilor de aplicare a legii
Coordonare
Investigaţii epidemiologice centrală-locală

Figura 2
Fluxul optim al informaţiilor în cursul unui atac bioterorist deschis

În timp ce scopul cercetărilor din domeniul Sănătăţii Publice este colecţia datelor care vor fi supuse examinării experţilor şi comunităţii ştiinţifice, cu scopul final de a elabora măsuri efective de control, scopul investigaţiilor în domeniul aplicării legii este culegerea de probe care vor răspunde standardelor constituţionale şi vor rezista confruntărilor cu legea pentru a obţine o condamnare.

Tabelul 1

Similarităţi şi diferenţe între investigaţiile de Sănătate Publică şi cele de Aplicarea Legii (juridice)

Caracteristici	Sănătate Publică	Aplicarea legii
Metode de recunoaştere a evenimentului	Evenimentul este detectat prin supraveghere de către Structurile de sănătate Publică (epidemiologice) sau la solicitările clinicienilor	Evenimentul este anunţat de către atacator sau este evident (uşor de depistat)
Provocări privind recunoaşterea evenimentului	Sindroame clinice similare care sugerează infecţia cu agenţi biologici diferiţi bacteriologic; dificultăţi de discriminare între boala de origine naturală şi atacul bacteriologic (biologic).	Numărul mare de „păcăleli" şi ameninţări incredibile neasociate cu atacul bacteriologic actual, întârzieri în notificarea unor posibile evenimente de către Structurile de Sănătate Publică
Datele colectate iniţial	Generatoare de ipoteze	Interogarea martorilor şi suspecţilor, urmărirea informaţiilor în teren
Culegerea datelor epidemiologice şi analiza lor	Studii epidemiologice centrale	Colecţia şi organizarea mărturiilor
Validarea datelor	Prezentarea pentru întocmirea raportului	Acuzare, arestare, condamnare
Scopul investigaţiei	Prevenirea bolii şi măsuri de control	Prevenirea şi împiedicarea atacurilor

În cursul investigaţiei atacului cu Antrax 2001 relaţiile preexistente între oficiile din teritoriu ale FBI şi oficialii de sănătate Publică şi locală au îmbunătăţit comunicarea pentru investigare în teritoriu şi au facilitat răspunsul Sănătăţii Publice (New-York City M. Layton Health Department (comunicare personală).

2. Atacul deschis este recunoscut mai întâi de structurile informative şi de aplicarea legii (juridice) care preiau Conducerea Răspunsului iniţial şi informează persoanele din structurile de Sănătate Publică (5) Fig. 1. Dacă persoanele asupra cărora s-a exercitat atacul sunt bolnavi sau sunt indicate măsuri medicale preventive, structurile de Sănătate Publică se implică (5) fig. 2.

În contrast cu atacul bioterorist deschis, atacul acoperit poate fi semnalat numai după depistarea unor grupe de persoane bolnave. Intenţia atacatorului de a recurge la un atac cu arme biologice poate fi

recunoscut numai după confirmarea prin laborator a agentului etiologic implicat, identificat în eşantioane recoltate de la bolnavi (5).

Evenimentul (atacul) acoperit poate să nu fie recunoscut iniţial ca un atac biologic şi astfel structurile de Sănătate Publică să fie primele care se implică în clasificarea tipului de eveniment. Primul răspuns la atac în astfel de situaţii se concentrează asupra:

a. Diagnosticului (inclusiv confirmarea prin laborator)
b. Îngrijirilor medicale
c. Investigaţiilor epidemiologice
d. Supravegherea continuă epidemiologică şi microbiologică poate interveni favorabil în clasificarea evenimentului.

Într-un atac acoperit este foarte importantă recunoaşterea (diagnosticarea) persoanelor contaminate, înainte de intrarea în aria de acordare a serviciilor medicale (2). Personalul de „Securitate-pază" trebuie să fie instruit să recunoască precoce acest tip de persoane şi să fie poziţionat la intrarea în aria de acordare a serviciilor medicale (2). Personalul de securitate trebuie să anunţe imediat Personalul Medical implicat în managementul atacului biologic şi să se poziţioneze îmbrăcat cu materiale de protecţie (2).

Cu toate aceste precauţii este posibil ca unii solicitanţi de asistenţă medicală contaminaţi să pătrundă în aria de acordare a asistenţei medicale. Această situaţie trebuie rezolvată cu calm, de la caz la caz, pe baza unor măsuri raţionale. În multe situaţii nu este necesară izolarea ariei de asistenţă medicală (11, 12).

Activarea planului

Mecanismul de declanşare a alertei în cazul atacului cu arme biologice trebuie să fie „expeditiv", echipamentul protectiv personal, imediat accesibil; în aria de decontaminare personalul de îngrijire al bolnavilor trebuie să fie operaţional în 2-3 minute (2).

Managementul

Principiile sistemului de coordonare al activităţilor pot fi încorporate în Planul de pregătire al unităţilor de acordare a asistenţei medicale de urgenţă şi al urgenţelor de sănătate (13).

Folosirea acestui sistem va face ca personalul din unităţile de acordare a asistenţei de urgenţă, a asistenţei medicale în general, să-şi coroboreze activităţile lor cu activităţile pompierilor,

serviciilor medicale de urgenţă şi ale personalului din poliţie ca şi din alte agenţii implicate (Fig. 3).

Cu toate că răspunsul iniţial este concentrat pe decontaminare şi ariile de tratament, alte departamente de acordare a îngrijirilor de sănătate pot juca un rol vital, personalul de securitate (pază)

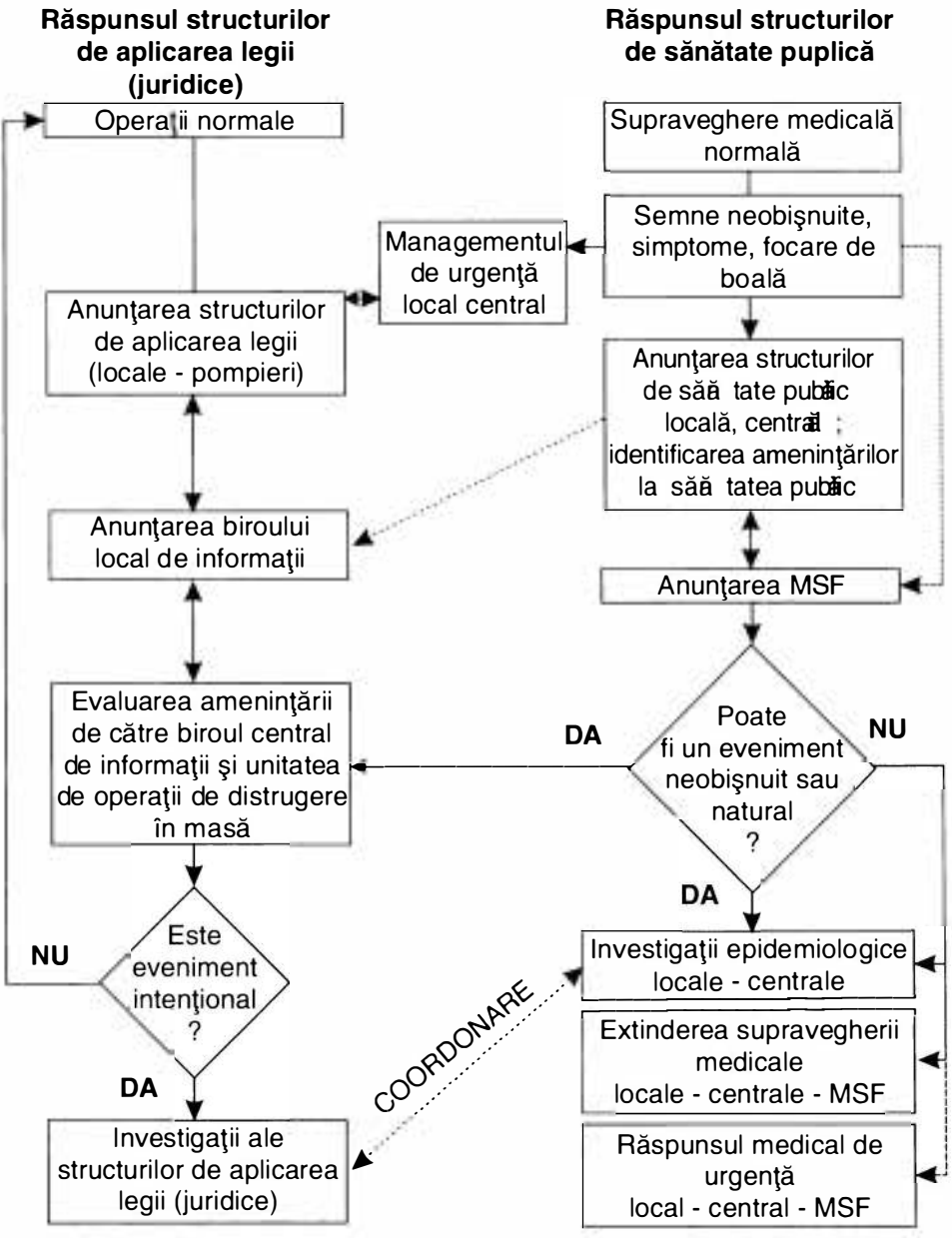

Răspunsul structurilor de aplicarea legii (juridice)
Răspunsul structurilor de sănătate puplică
Operaţii normale
Supraveghere medicală normală
Semne neobişnuite, simptome, focare de boală
Managementul de urgenţă local central
Anunţarea structurilor de aplicarea legii (locale - pompieri)
Anunţarea structurilor de sănătate publică locală, centrală ; identificarea ameninţărilor la sănătatea publică
Anunţarea biroului local de informaţii
Anunţarea MSF
Evaluarea ameninţării de către biroul central de informaţii şi unitatea de operaţii de distrugere în masă
DA
Poate fi un eveniment neobişnuit sau natural ?
NU
DA
NU
Este eveniment intenţional ?
Investigaţii epidemiologice locale - centrale
COORDONARE
Extinderea supravegherii medicale locale - centrale - MSF
DA
Investigaţii ale structurilor de aplicarea legii (juridice)
Răspunsul medical de urgenţă local - central - MSF

Figura 3
Fluxul informaţiilor în cursul unui atac Bioterorist acoperit

trebuie să direcţioneze fluxul bolnavilor şi vehiculele în aşa fel încât să nu compromită îngrijirile de sănătate (medicale) şi să prevină accesul neautorizat în ariile de decontaminare şi tratament (2).

Personalul din departamentele de urgenţă, îngrijirea bolnavilor cu stare clinică gravă, farmacie, aprovizionare, boli infecţioase, terapie respiratorie, laborator şi toxicologie trebuie să fie instruit în vederea realizării planului de răspuns.

Întreaga activitate a personalului din aceste departamente trebuie să se desfăşoare cu asigurarea protecţiei personale, a hranei şi băuturilor, şi nu în ultimul rând, a protecţiei psihologice; personalul trebuie să fie antrenat pentru a desfăşura activităţi fizice de „decontaminare" în condiţii de „protecţie" (2) şi trebuie aprovizionat cu echipament de protecţie personală.

Nivelul C de protecţie constă din îmbrăcăminte rezistentă chimic, ochelari, ghete, mască de gaze, acestea trebuind să asigure protecţie respiratorie pentru activitatea în aer liber la cazurile contaminate , care au supravieţuit transportului până la serviciile de sănătate.

Pentru cei care lucrează în serviciile de asigurare a îngrijirilor de sănătate şi se ocupă cu decontaminarea pacienţilor contaminaţi acut cu agenţi biologici infecţioşi este necesar să fie asigurat nivelul D de protecţie (îmbrăcăminte standard de protecţie, ochelari de latex, protecţia ochilor pentru stropi şi mască de protecţie respiratorie similară celor de protecţie împotriva tuberculozei).

Pentru protecţia căilor respiratorii superioare se adaugă mască cu filtru. Dacă agentul biologic nu a fost identificat se recomandă nivelul C de protecţie cu filtru pentru vapori organici/HEPA (high-efficiency particulate air). Personalul trebuie instruit pentru utilizarea corectă a materialului precum şi pentru a preveni oboseala şi stresul de căldură; trebuie rotat dacă operaţiile de decontaminare se prelungesc. După ce pacienţii au fost decontaminaţi sunt prelucraţi de personalul care aplică precauţiile generale.

Controlul pacienţilor necesită atitudine fermă, autoritară din partea personalului însărcinat cu securitatea spitalului, poliţiei sau altor structuri specializate.

Întrucât echipamentul de protecţie personală „pune surdină" vocii se recomandă utilizarea difuzorului pentru cei care dirijează pacienţii contaminaţi. Direcţiile de parcurs trebuie semnalizate.

Primul triaj

Toate persoanele expuse sau potenţial expuse trebuie triate de către echipe (dotate cu echipament de protecţie personală). Persoanele triate sunt conduse către două zone de decontaminare: medicală sau nemedicală. Cei fără leziuni sau cu leziuni uşoare, care nu necesită intervenţie medicală în cursul decontaminării şi majoritatea pacienţilor ambulatori vor fi îndrumaţi către zone de decontaminare nemedicală. Persoanele din acest grup se vor decontamina singuri prin spălare, cu excepţia copiilor neînsoţiţi, persoanelor în cărucior sau celor cu alte handicapuri.

Persoanele care prezintă leziuni sau boli potenţiale care cer intervenţie medicală sunt îndrumaţi către zona în care decontaminarea se efectuează de către personalul medical.

În cursul manevrelor de decontaminare trebuie acordată atenţie simptomatologiei, rezultată din expunerea la agenţii biologici, care poate semnala evoluţii severe ulterioare.

Semnătura bolnavului, identificarea şi secretizarea bolnavilor

Se notează: numele şi data naşterii (înregistrarea se poate face după decontaminare şi poate fi mai completă).

Hainele şi obiectele personale se pun în 2 saci impermeabili care au fiecare o plăcuţă de identificare, bine inventariate, chiar pentru viitoarele investigaţii legale.

Decontaminarea bolnavului

Unităţile de acordare a îngrijirilor de sănătate (Unităţile de acordare a asistenţei medicale, spitalele şi policlinicile) trebuie să posede utilităţi pentru decontaminare (care pot fi activate imediat). Aceste utilităţi trebuie organizate în aşa fel încât să ocupe un spaţiu mic pentru depozitare şi să nu tulbure activitatea curentă (2). Organizarea decontaminării în afara unităţii de asistenţă medicală previne pătrunderea persoanelor contaminate în zona acordării asistenţei medicale, dar trebuie să ofere condiţii de lucru pentru activitatea de noapte.

Trebuie asigurat un număr suficient de duşuri, decontaminarea totală a hainelor, organizarea separată pe sexe, supravegherea decontaminării de către persoanele care o pot face singuri, fluxul persoanelor prezente în aria de decontaminare inclusiv a celor cu manifestări clinice, materiale necesare decontaminării eficiente, corecte (13).

Triajul al doilea

Persoanele care prezintă simptomatologie – leziuni moderate sau majore – trebuie îndrumate în aria desemnată pentru aceste cazuri; cele cu leziuni minore sau inaparente într-o zonă „holding area" se îndrumă pentru evaluare, observare şi, dacă este necesar, se aplică tratament.

Holding area – Spaţii mari ca acela al cantinei sau auditoriu pot fi folosite pentru observarea de către medici şi surori a unui număr mare de pacienţi cu leziuni minore sau inaparente. În acest timp personalul din secţiile de asistenţă medicală pot să ofere informaţii despre agentul biologic implicat, evoluţiile pe termen scurt sau lung, tratamentul recomandat, reacţiile de stress şi căile posibile de asistenţă. Este important să înregistrăm în scris informaţiile deoarece memoria bolnavilor poate să se modifice prin stresul psihologic produs de expunere (2). Toate persoanele expuse trebuie luate într-un program de supraveghere pentru monitorizarea evoluţiei stării de sănătate.

Logisticile pentru tratament

Terapiile specifice împotriva agenţilor biologici implicaţi sunt descrise în altă parte (partea a II-a şi partea a III-a de lucrării). Îmbolnăvirile în masă care cer vaccinuri şi/sau antibiotice vor epuiza repede rezervele. În multe cazuri spitalele nu pot să asigure din stocurile curente terapia chiar şi pentru un număr redus de bolnavi.

Consideraţii epidemiologice

Unităţile de asistenţă medicală vor extinde tratamentul la bolnavii acuţi sau expuşi.

Asistenţa şi aprovizionarea specifică poate fi ameliorată prin convenţii de susţinere reciprocă între Serviciile de asistenţă medicală. Planul pentru evenimente neprevăzute poate fi vital pentru salvarea unor vieţi cel puţin la debutul evenimentului.

Asigurarea unui răspuns cuprinzător pentru comunitate la atacul cu arme biologice include analiza epidemiologică efectuată de structurile de Sănătate Publică Locale şi Naţionale pentru a identifica toate persoanele expuse. Aceasta poate fi efectuată în răgazul scurt

în care intervenţia precoce poate salva vieţi şi poate reduce transmiterea secundară a agenţilor transmisibili. Această analiză presupune participarea directă a Unităţilor de asistenţă medicală.

Structurile epidemiologice Centrale (SEC) şi Serviciile de informaţii (SI)

Parteneriatul între structurile de Sănătate Publică şi cele de aplicare a legii reprezintă o condiţie prealabilă pentru răspunsul la atacul bioterorist. La nivel statal atât SI cât şi SEC au competenţe şi capacităţi de care beneficiază celălalt. Pentru SI, SEC oferă consultaţii medicale şi de laborator, necesare colaborări naţionale şi internaţionale, conexiunii cu Sănătatea Publică. Pentru SEC, SI oferă expertiză criminalogică, colaborare cu laboratoarele de medicină legală şi acces la alte structuri informative împreună cu structurile de aplicare a legii naţionale şi internaţionale.

Parteneriate similare există sau ar putea exista la nivel local. Sănătatea Publică şi structurile de aplicarea a legii trebuie să înţeleagă fiecare munca celuilalt, standardele şi cultura specifică. Astfel, structurile de Sănătate Publică şi de aplicarea legii au nevoie să sporească colaborarea mutuală şi să se înţeleagă înainte de a organiza împreună un răspuns la atacul biologic.

Pentru a obţine acest rezultat legăturile personale au nevoie de un învăţământ încrucişat în domeniul aplicării legii, investigaţiile criminale şi aspectele de sănătate publică ale bolilor transmisibile.

BIBLIOGRAFIE

1. **Hughesch James, Julie Louise** – Gerberding Anthrax Bitoterrorism: Lesson Learned and Future Directions. Emerg Inect Dis vol 8, no 10, October 2002, p 1013-1014.
2. **Mac Intyre G Anthony, Cristopher W George, Eitzen Edward, Gum Robert, Weir Scott, Atley De Craig, Tonat Kevin** – Weapons of mass Destruction Events With Contaminated Casualities Effetive Planning for Health Care Facilities JAMA, Ianuary 12, 2000, vol 282, nr 2, p242-249.
3. **Perkins A Brodley, Popovic Tanla, Yeskey Kevin** – Public Health in the Time of Bioterorism Emerg Infect Dis vol 8, nr 10 October 2002.
4. **Turker B** – Jonatan, National Health and Medical Services Response to Incidents of hemical and Bilogical Terrorism, JAMA August 6, 1997, vol 2078, nr 5, p 362-368.
5. **Butler C Jay, Cohen L Mitchell, Friedman R Cindy** – Scripp M Robert, Watz G Craig Collaboration between Public Health and Law Enforcement: New Paradigms and Partnerships for Bioterrorism Planing and Response. Emerg Infect Dis vol 8, nr. 10, October 2002.
6. **Richards P Edward** – Collaboration between Public Health and Law Enforcement: The Constitutional Challenge Emerg Infect Dis vol 8, nr 10 Oct 2002 p 1157-1159.

7. **Embler LR** – FBI Taskis lead in developing Conterterrorisment Chem Eng News November 4, 1966: 10-16.
8. **Garberding Louise Julie, Hughes M James, Koplan P Jeffrey** – Bioterrorism Prepareness and Response Clinicians and Public Health Agencies as Essential Pastners, JAMA, February 20, 2002, vol 287, nr. 7, p. 898-900.
9. **Waeckerla F. Joseph** – Domestic Preparedsness for Events Involving Weapons of Mass Destruction, JAMA, January 12, 2002, vol 289, nr. 2, p 252-254.
10. Hunter Pame la Medical writer Bioterrorism Are we Prepared? – Eurpean Symposium or Bioterrorism, June 2002, Stockholm, ESCMID NEWS 2, 2002, p 25-29.
11. **Fehr S Strike** – Team Proposed for quick response to terroris atack. Washington Post , Nov 7, 1995 B3.
12. **Burges J, Klrk M, Borron S, Clsek J** – Emergence department, Hazardous materials protocol for Contaminated patients Am. Emerg Med, 1999, 34, 205-210.
13. **Loudorf D** – Hospital apllication of the incident menagement system. J. Prehosp Disorder Med, 1995; 184-188.
14. **Lawrence O Geostlm Jason W Sapsln, Stephen P Terret et al** – The Model State Emergency Health Powers Act. Planning for and Response to bioterrorism and Naturaly Occuring Infectious Disease, JAMA, August 7, 2002, vol 288, nr 5, p 622-628.

H

BOLILE INFECŢIOASE ARME BIOLOGIGE DIN CATEGORIA A; CLASIFICAREA CENTRULUI DE CONTROL ŞI PREVENIRE A BOLILOR (CDC) ATLANTA, GEORGIA U.S.A.

Antraxul (Bacillus anthracis)

Delimitarea noţiunii

Antraxul este o boală a omului şi animalelor produsă de reacţia locală şi/sau sistemică faţă de toxina secretată de plasmidele formei vegetative a Bacillus anthracis (30). Antraxul evoluează frecvent la animalele ierbivore (capre, oi, cornute, cai, porci, câini, (30).

Sporii de B. anthracis pătrund în organismul uman pe căi diferite: cutanată, digestivă, respiratorie, prin contact cu produsele animalelor infectate, înţepături de insecte. Cea mai frecventă formă clinică umană de antrax este forma cutanată, caracterizată prin leziuni cutanate unice (cel mai frecvent) sau multiple. Leziunile se prezintă cu escare centrale, înconjurate de un şir de vezicule, aşezate pe un edem neinflamator, nedureros.

Antraxul transmis pe cale respiratorie (boala muncitorilor din industria lânii) se manifestă prin mediastinită hemoragică care progresează rapid la infecţie sistemică şi evoluează cu mortalitate mare.

Antraxul gastrointestinal apare destul de rar şi evoluează de asemenea cu mortalitate mare (1).

Bacillus anthracis este unul dintre microorganismele utilizate ca armă biologică; produce numeroase îmbolnăviri şi decese (1, 2).

Cercetările asupra antraxului ca armă biologică au început cu peste 80 de ani în urmă (3). Prin ratificarea şi semnarea Convenţiei de renunţare la programele naţionale ofensive de producere a armelor biologice (Geneva, 1970), multe programe naţionale ofensive au fost întrerupte (2). În luna Septembrie 2001 au fost transmise prin Serviciul Poştal Federal al Statelor Unite plicuri care conţineau Spori de B. anthracis unor instituţii şi persoane publice sau private (2). Ulterior, au fost declarate 22 cazuri de antrax; 11 transmise pe cale respiratorie „Inhalational Anthrax", dintre care 5 au decedat; unsprezece au fost diagnosticate „Anthrax cutanat" (7 confirmate, 4 suspecte) (2).

Anterior atacului terorist „Antrax attacks of 2001" existau puţine informaţii despre antraxul transmis pe cale respiratorie cu excepţia epidemiei din localitatea Swerdlowsk (Ecaterinenburg), Federaţia Rusă, din anul 1979; „un accident" produs la o fabrică de arme biologice (3).

În secolul 20 au fost confirmate în Statele Unite ale Americii optsprezece cazuri de antrax pulmonar profesional, contractate pe cale respiratorie de către sortatorii de lână (3).

Nu avem informaţii despre cazuri de antrax pulmonar (transmis pe cale respiratorie) pe teritoriul României.

În anul 1995 Irakul a confirmat Comisiei Speciale a Naţiunilor Unite cultivarea şi transformarea în armă biologică a B. anthracis (5).

Date recente din literatura de specialitate, confirmă existenţa programelor ofensive de preparare a armelor biologice (4, 5).

„Antrax attacks of 2001" a întărit temerile privind posibilitatea de a se produce, pe scară largă, atacuri cu arme biologice sub formă de aerosoli (2). Există, de asemenea, temeri că „grupuri independente" bine susţinute financiar, ar putea achiziţiona o armă biologică deja fabricată (inclusiv mijloacele de diseminare) sau să obţină tehnologia şi resursele pentru a procura materialul necesar pregătirii unui atac cu arme biologice (2). Pe de altă parte există îndoieli că s-ar putea produce materialele necesare declanşării unui alt atac cu arme biologice fără un sprijin statal (2).

Controversele în acest domeniu continuă (2), dar proba pentru veridicitatea atacului s-a produs în anul 2001 (11).

Epidemiologie

Antraxul, o zoonoză, este transmis omului prin contact cu animalele infectate sau cu produsele animalelor infectate. Boala este întâlnită frecvent la animalele ierbivore (capre, oi, cornute, cai) care se infectează după ingestia (o dată cu hrana) a sporilor de B. anthracis din sol; sunt cunoscute mari epizootii de antrax cu mortalitate foarte mare (6).

Vaccinarea animalelor împotriva antraxului a redus major mortalitatea şi s-a redus, de asemenea, izvorul de infecţie pentru om (2).

Antraxul se transmite la om pe trei căi: cutanată, gastro-intestinală, respiratorie (2).

Antraxul cutanat este forma cea mai frecventă (2) şi urmează contactului cu animale infectate sau produsele acestora: carne nepreparată termic, piele, etc.

Antraxul gastrointestinal este întâlnit şi diagnosticat mai rar, dar au fost descrise epidemii de antrax transmis pe această cale în Africa şi Asia (2); o epidemie de antrax cu transmitere pe cale digestivă a fost semnalată şi în România la o unitate militară din Dobrogea [Cursul de Epidemiologie, Facultatea de Igienă, Bucureşti, prof. D. Combiescu (1951)]. Sunt puţine informaţii cu privire la riscul contaminării apei şi hranei cu spori de B. Anthracis.

Infecţia gastrointestinală apare numai după ingestia unui număr mare de B. anthracis sub formă vegetativă (B. anthracis viu) ceea ce se poate realiza doar după consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic de la animale ierbivore, modalitate de infecţie neconfirmată experimental (2).

Antraxul transmis prin inhalarea sporilor de Bacillus anthracis reprezintă o excepţie şi era considerat o boală profesională a celor care prelucrează produse provenite de la animale ierbivore infectate cu B. anthracis, lână în special. Antraxul transmis prin inhalare a devenit de mare actualitate după utilizarea B. anthracis ca armă biologică aerosolizată, iar apariţia unui singur caz reprezintă motiv de alarmare (2).

Etiologie

Bacillus anthracis este aerob, imobil cu dimensiunea de 1-8 µm în lungime şi 1-1,5 µm în lăţime, formează spori cu diametrul de 1-1,5µm (1, 30).

Sporii se dezvoltă rapid în formă vegetativă, într-un mediu simplu de cultură la temperatura de 37°C (4).

Sporii de B. anthracis germinează atunci când vin în contact cu un mediu bogat în aminoacizi, nucleoziri şi glucoză (sânge, ţesuturi animale sau umane) (2). În contact cu aerul formele vegetative de B. anthracis se transformă rapid în spori. Acest fapt contrastează cu proprietăţile robuste ale sporilor de B. anthracis care pot supravieţuii decenii în condiţiile din mediu înconjurător (7).

Patogenie

Sporii de Bacillus anthracis inhalaţi ajung în alveole unde macrofagele îi fagocitează şi pe o parte îi lizează. Sporii care supravieţuiesc sunt transportaţi pe cale limfatică în mediastin unde germinează după o „perioadă dormantă" cu durată variabilă (9, 48). Factorii care contribuie la transformarea sporilor de B. anthracis în forme vegetative nu sunt cunoscuţi în totalitate (10).

După perioada e germinare simptomatologia clinică se dezvoltă rapid. În cursul multiplicării B. anthracis produce toxine care induc hemoragii, edeme şi necroză (11). S-a dovedit în experiment că moartea poate surveni chiar după sterilizarea sângelui cu antibiotice (2) poate chiar prin eliberarea masivă de toxine de către antibiotice.

Extrapolarea la om a datelor experimentale sugerează că LD 50 – doza de toxină suficientă pentru a provoca moartea a 50% dintre persoanele expuse la aceasta este între 2500-55000 spori de B. anthracis inhalaţi (17). DL10 a la fost apreciată la mai puţin de 100 în experiment (2). Extrapolarea datelor obţinute în experiment pe maimuţe, la om, sugerează că, chiar 1-3 spori pot fi suficienţi pentru a produce infecţia (13).

B. anthracis produce trei toxine: antigenul protectiv (protective antigen), factorul letal (lethal factor) şi cel care produce edemul (edema factor), din combinarea cărora rezultă două toxine: toxina letală şi toxina care produce edemul (edema toxin); antigenul protectiv asigură legarea factorului letal cu edema toxin, lizează membrana celulară şi o traversează (figura 1).

„Edema toxin" modifică funcţia neutrofilelor in vivo, afectează homeostazia hidrică şi produce edem. Toxina letală determină secreţia tumor necrosis factor α şi a interleukinei 1α, factori care sunt consideraţi determinanţi în producerea decesului (15).

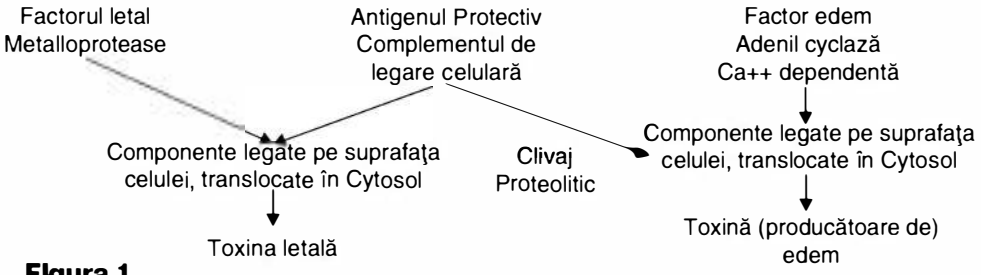


Figura 1
Toxinele Anthrax. Modificate după Friedlander AM. Anthrax. În Sidell PR, Takufuji ET, Franz DR, Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington DC Office of the Surgeron General, 1997 with permision (30)

Ţintele moleculare ale factorilor letal şi edem în celulele afectate nu sunt elucidate (14). Pe lângă aceştia intervin factori de virulenţă; B. anthracis are o capsulă care previne fagocitoza (2). Virulenţa necesită prezenţa şi acţiunea antifagocitară a capsulei şi a celor trei toxine componente (7).

Un alt factor care se adaugă la patogeneza B. anthracis este reprezentat de concentraţia bacteriei în gazdele infectate (14). Examenul necroptic al decedaţilor în cursul epidemiei de la Sverdlovsk a evidenţiat la toţi limfadenită toracică hemoragică, mediastinită hemoragică, revărsat pleural la aproape jumătate; a fost evidenţiată meningita hemoragică. Nu a fost evidenţiat nici un caz de proces pneumonic bronho-alveolar cu toate că la 11 din cei 42 de decedaţi s-au pus în evidenţă leziuni necrotice pulmonare asemănătoare cu complexul Ghion din tuberculoză (15).

S-au obţinut pe modele experimentale datele următoare: hipocalcemie, hipoglicemie profundă, hiperpotasemie, depresia şi paralizia centrului respirator, hipotensiune, anoxie, alcaloză respiratorie, acidoză terminală (16).

Toate aceste tulburări sugerează ca în terapie să prevaleze măsurile de corectare a dezechilibrelor induse de infecţie faţă de antibioterapie (2).

Manifestările clinice

Manifestările clinice de debut în antraxul transmis pe cale respiratorie „inhalaţional" nu sunt nici caracteristice, nici unitare.

Primul stadiu *evolutiv* este determinat de o simptomatologie nespecifică: febră, dispnee, tuse, cefalee, vomă, frisoane, oboseală, dureri abdominale, dureri toracice (2).

Această simptomatologie poate dura de la câteva ore la câteva zile; la unii bolnavi urmează o perioadă de „recuperare aparentă" înainte de a trece în stadiul al doilea.

Al doilea stadiu, stadiul fulminant al bolii (1, 8), începe brusc cu febră, frisoane, dispnee şi şoc. Limfadenopatia masivă mediastinală măreşte spaţiul mediastinal (2). Aproape 50% dintre bolnavii dezvoltă rapid meningită hemoragică, cianoză, hipotensiune, în câteva ore poate apărea decesul (2). Procentul de mortalitate variază între 30-89% în funcţie de asistenţa medicală acordată (2). După introducerea terapiei cu antibiotice, corticosteroizi, a metodelor de terapie intensivă, procentul recuperărilor a crescut (4). În cazurile letale, intervalul între debut şi deces este în medie trei zile (2).

Din cele 11 cazuri de antrax inhalaţional în atacul din anul 2001, 5 au decedat; simptomele şi semnele sunt sintetizate în tabelul 1; datele obţinute nu sunt suficiente pentru a formula concluzii (2).

Antraxul cutanat apare după depunerea B. anthracis pe piele, îndeosebi dacă se depune într-o zonă cutanată în care există leziuni minime ale ţesutului cutanat (2).

Sporii germinează la locul de inoculare în medie în 5 zile, extreme 1-10 (incubaţia); apare apoi o maculă pruriginoasă şi în a doua zi o ulceraţie de 1-3 mm din care se recurge o secreţie clară sau serosanghinolentă bogată în bacili care se colorează Gram (1, 2). Localizarea este de preferinţă pe braţe, degete şi torace, fără zone de exclusivitate. În zilele care urmează apare o escară neagră, depresată, nedureroasă aşezată pe un edem local, neinflamator, nedureros. Escara de antrax se usucă, crusta se desprinde în următoarele 2-3 săptămâni. Se poate asocia limfangita şi limfadenopatia dureroasă; crusta se distruge prin ardere; diagnosticul diferenţial al escarei se face cu infecţii cutanate stafilococice (2).

Sub terapie cu antibiotice, mortalitatea este foarte mică (2); din contră, în absenţa terapiei cu antibiotice se poate ajunge la circa 20% (2), în funcţie şi de localizare (în zona cervicală, pericol de edem laringian).

Antraxul gastrointestinal

Forma clinică de antrax gastrointestinal apare după ingestia unui mare număr de B. anthracis o dată cu hrana contaminată şi nepregătită suficient termic.

Localizarea orală sau esofagiană este însoţită de limfadenopatie regională, edem, septicemie (19). O altă localizare a leziunii

Tabelul 1

Simptome „iniţiale" (la debut), semne fizice şi rezultatele testelor de laborator la bolnavii cu Antrax transmis prin inhalaţie (pe cale respiratorie) după atacul asupra Statelor Unite în octombrie şi noiembrie 2001* (2)

Simptome (N = 10)	
Febră şi frisoane	10
Transpiraţii adesea profuze	7
Oboseală, slăbiciune, letargie	10
Tuse, moderată sau neproductivă	9
Greaţă şi vărsături	9
Dispnee	8
Disconfort toracic sau durere pleurală	7
Mialgii	6
Cefalee	5
Confuzie	4
Durere abdominală	3
Dureri faringiene	2
Rinoree	1
Semne	
Febră > 37,8°C	7
Tahicardie, pulsul > 100 bătăi/min	6
Hipotensiune < 100 mmHg	1
Rezultatele testelor de laborator	
Leucocite (în medie)	9800 x 10^3 µl
Neutrofilia diferenţială > 70%	7
Neutrofile nesegmentare > 5% +	4
Transaminaze crescute	9
SGO sau SPGT > 40u/l ++	
Hipoxemie alveolar/arterială	6
Gradient de oxigen > 30 mm Hg pe oxlgeul din cameră	
Saturaţia	< 94%
Acidoză metabolică	2
Creatinină crescută > 1,5 mg/dl (132 µmol/l)	1
Radioscopie şi radiografle toracică (semne)	
Orice modificare	10
Spaţiul mediastinal lărgit	7
Infiltrate sau opacităţi	7
Revărsat pleural	8
Semne la tomografia toracică computerizată	2
Orice modificare	8
Hipertrofie limfatică mediastinală	7
Revărsat pleural	8
Infiltrat sau opacităţi	6

*) Acest tabel a fost modificate cu permisiunea Jermingan et al (17, 24).
+ Cinci persoane au > 5% neutrofile nesegmentate
++ SGOT = transaminaze oxalacetice
SGPT = transaminaze glutam-piruvice
# 8 persoane cu modificări depistate prin computer tomograf

poate fi ileonul terminal sau cecumul; bolnavul prezintă greaţă, vărsături, oboseală, diaree, abdomen acut sau septicemie. Uneori se poate dezvolta ascita (20).

Diagnosticul

Bolnavii care prezintă semnele nespecifice ale unei boli febrile sau care prezintă simptomatologia prezentată în tabelul 1 şi mai ales dacă starea generală se deteriorează rapid, trebuie consideraţi suspecţi de anthrax şi luate măsurile specifice de terapie. În cazul în care se emite suspiciunea de antrax cu transmitere respiratorie şi sunt prezente manifestările clinice care susţin suspiciunea de antrax pulmonar (tabelul 2) trebuie alertate toate structurile de sănătate publică, izolat bolnavul şi, mai ales, bolnavii şi începută rapid terapia cu antibiotice.

Suspiciunea poate fi emisă în condiţii epidemiologice specifice, chiar şi la primul caz de antrax cutanat.

Eforturile pentru stabilirea diagnosticului definitiv trebuie continuate chiar şi prin rezultatul probelor de laborator obţinute pe material de la necropsie.

Tabelul 2

Date sintetice privind diagnosticul antraxului transmis pe cale respiratorie „Anthrax inhalaţional"*(2)

Epidemiologie	Apariţia bruscă a mai multor cazuri de boală acută febrilă severă cu evoluţie fulminantă şi deces Boală acută febrilă la persoane care pot fi la risc pentru un atac specific (de exemplu cei din atacul din 2001, agenţii poştali, membrii ai mediilor de comunicare, politicienii sau personalul angajat, personalul sanitar).
Teste de diagnostic	Radiografie toracică: lărgirea mediastinului, infiltrate, revărsat pleural. Tomografie computerizată toracică: hipertrofia ganglionilor hilari şi mediastinali, edem mediastinal, infiltrate, revărsate pleurale. Toracocenteză: revărsat pleural hemoragic.
Microbiologie	Frotiu din sângele periferic; bacili gram + pe frotiu din sânge. Hemocultură pozitivă, pentru bacili gram pozitivi cu morfologie de B. anthracis.
Necropsie	Mediastinită hemoragică, limfadenopatie toracică hemoragică, meningită hemoragică, coloraţie specială a ţesuturilor infectate.

* consultaţi tabelul 1 pentru lista simptomelor şi semnelor unei boli febrile

\+ Efectuarea testelor rapide de diagnostic sunt posibile numai în laboratoarele special desemnate.

Cazul index de „antrax inhalaţional" în atacul din 2001 SUA a fost identificat şi au fost alertate organismele competente de către un medic clinician care a evidenţiat un număr mare de bacili gram pozitivi în lichidul cefalorahidian al unui bolnav care prezenta semne clinice suficiente pentru a emite suspiciunea şi a lua măsurile necesare (21).

Terapia antraxului „inhalaţional" consecutivă atacului cu arme biologice este dominată de terapia etiologică, cu antibiotice (tabelele 3 şi 4) la care se asociază vaccinarea; se aplică în regim de „mare urgenţă".

În aplicarea terapiei etiologice şi a vaccinării este necesar să se ţină seama de particularităţile grupurilor speciale: copiii şi gravidele.

În tabelul 5 sunt înscrise recomandările pentru terapia iniţială a antraxului cutanat; dacă este necesar (4), după ce rezultatele testării la antibiotice au fost obţinute se fac corectări. Terapia topică nu este necesară (1). Tratamentul revărsatelor pleurale este codificat clasic.

Vaccinarea

„Anthrax vaccine absorbed" (AVA) este un vaccin preparat cu germeni inactivaţi care se administrează în 6 doze (2); cu acest vaccin s-a vaccinat personalul activ şi rezerviştii din armata Statelor Unite (24). Într-un model experimental de antrax transmis pe cale respiratorie s-a obţinut efectul protectiv al vaccinului (29). Asocierea doxaciclinei la vaccin a protejat total animalele de experienţă (26).

AVA vaccin administrat în serii mari la om, în asociere cu antibiotice şi-a dovedit eficienţa, iar reacţiile adverse sistemice au fost doar de 0,4 pe doză (cefalee) cele locale 3,6% la locul, injecţiei (27).

În fosta URSS a fost preparat un vaccin viu atenuat (28) care a fost considerat nerecomandabil (28).

Se află în curs de preparare un vaccin recombinant contra antraxului care ar rezolva problemele de depozitare al vaccinului şi ar solicita mai puţine inoculări (29).

Terapia grupurilor speciale

Copii

Apreciind raportul risc/beneficiu, în cazul administrării ciprofloxacinei sau altor chinolone copiilor în cazurile de antrax

Tabelul 3

Terapia etiologică recomandată pentru Antraxul transmis pe cale respiratorie „ anthrax inhalational" a, b (în spital) (2)

Categoria	Terapia iniţială i.v. c,d	Durată
Adulţi	Ciprofloxacină, 400 mg la 12 ore [f] sau Doxaciclină, 100 mg la 12 ore, încă 1 sau 2 antibiotice [d]	Tratamentul iniţial [e] i.v. înaintea schimbării cu terapia antimicrobiană orală, când clinica permite: Ciprofloxacină 500 mg de 2 ori/zi Se continuă tratamentul oral şi i.v. timp de 60 zile [i]
Copii	Ciprofloxacină 10-15 mg/kg la 12 ore [gh] Sau Doxaciclină pentru vârstele: > 8 ani şi greutatea > 45 kg, 100 mg/12 ore > 8 ani şi greutatea ≤ 45 kg, 2,2 mg/kg/12 ore ≤ 8 ani, 2,2 mg/kg/12 ore şi 1 sau 2 antibiotice [d]	Tratamentul iniţial i.v. [e] înainte de a schimba cu tratamentul oral dacă clinica permite: Ciprofloxacină 10-15 mg/kg/12 ore sau Doxaciclină pentru aceste vârste > 8 ani şi greutatea > 45 kg, 100 mg/12 ore > 8 ani şi greutatea ≤ 45 kg, 2,2 mg/kg/12 ore ≤ 8 ani şi greutatea < 45 kg, 2,2 mg/kg/12 ore Continuă tratamentul oral sau i.v. timp de 60 zile
Gravide	Aceeaşi ca şi pentru adultul fără sarcină	Tratamentul i.v. iniţial, înainte de schimbareacu terapia orală, dacă clinica permite;[b] terapia orală este aceeaşi ca pentru adulţii fără sarcină.
Persoanele imunocompromise	Aceeaşi ca şi pentru persoanele fără deficienţe imune, copii, adulţi	

a. Acest tabel este adoptat cu permisiunea din partea Morbidity and Mortality Weekly Report. Pentru antraxul gastrointestinal şi faringian folosiţi regimurile recomandate pentru antraxul inhalaţional.
b. Ciprofloxacina sau Doxaciclina sunt considerate antibiotice de primă linie în terapia antraxului inhalaţional.
c. Steroizii pot fi luaţi în consideraţie ca terapie adjuvantă la bolnavii cu antrax inhalational, edeme severe şi cu meningită bazându-ne pe experienţa din terapia altor meningite.
d. Alte antibiotice active in vitro sunt: rifampicina, vancomicina, penicilina, ampicilina, cloramfenicolul, imipenem, clindamicina şi claritromicina. Din cauza acţiunii eventuale a betalactamazelor, penicilina şi ampicilina nu vor fi administrate singure.
e. Terapia iniţială poate fi modificată din raţiuni de evoluţie clinică a pacienţilor; unul sau două antibiotice pot fi suficiente dacă evoluţia pacienţilor susţine această decizie.
f. În cazurile cu meningită, Doxaciclina nu este recomandată din cauza proastei penetraţii în LCR.
g. În cazurile în care nu dispunem de ciprofloxacină de administrare i.v. se poate recurge la ciprofloxacină de administrare orală, întrucât are o bună absorbţie orală, fără pierderi induse de metabolism. În 1-2 ore după administrare se atinge maximum de concentraţie în sânge, dar nu şi la bolnavii care prezintă vomă sau ileus.

h. La copii ciprofloxacina nu trebuie să depăşească 1 g/zi
i. Academia Americană de Pediatrie recomandă Tetraciclina pentru tratamentul copiilor suferinzi de Rocky Mountain Spotted Fever.
j. Datorită persistenţei sporilor în organism în cazurile de antrax transmis pe cale respiratorie antibioticele se recomandă a fi administrate timp de 60 zile.
k. Cu toate că tetraciclina nu este recomandată în cursul sarcinii terapia cu tetraciclină, poate fi recomandată pentru boli ameninţătoare de viaţă. Reacţiile adverse legate de dezvoltarea dinţilor şi a oaselor fătului sunt legate de doză, de aceea Doxaciclina poate fi utilizată doar în cure scurte înainte de 6 luni vârsta sarcinii.
Experienţa obţinută în cursul atacului cu Antrax 2001 a impus asocierea de 2, 3 antibiotice; supravieţuire certă după administrarea i.v. a unui asociaţii de 2 sau mai multe antibiotice, inclusiv prin învingerea rezistenţei induse prin inginerie genetică (2).
Doxaciclina şi fluorochinolonele nu sunt recomandate în determinările meningeale întrucât nu penetrează în LCR.

Tabelul 4

Recomandări pentru tratamentul etiologic (în masă) al antraxului transmis pe cale respiratorie sau al profilaxiei după expunere * (2)

Categoria	Terapia orală Iniţială +	Alternativa terapeutică dacă germenele s-a dovedit sensibil	Durată după expunere
Adulţi	Ciprofloxacina 500 mg oral la 12 ore	Doxaciclină 100 mg oral la 12 ore Amoxicilină 500 mg oral la 8 ore	60 zile
Copii	Ciprofloxacina 20-30 mg pe zi oral luată în două doze zilnice, nu se va depăşi 1g/zi	Greutatea ≥ 20 kg , amoxicilină 500 mg la 8 ore oral Greutatea < 20 kg, amoxicilină 40 mg/kg, oral luată în 3 doze la 8 ore #	60 zile
Gravide //	Ciprofloxacina 500 mg oral la 12 ore	Amoxicilină 500 mg oral la 8 ore	60 zile
Persoane cu imunitate depresată	Aceleaşi recomandări ca pentru persoanele (adulţi şi copii) cu imunitate nemodificată		

* Unele dintre aceste recomandări se bazează pe studii expenmentale sau în vitro şi nu sunt aprobate de FDA.
\+ Studiile in vitro sugerează că ofloxacina oral (400 mg la 12 ore) sau levofloxacina 500 mg oral/24 ore pot fi înlocuite cu ciprofloxacină
++ Studiile in vitro sugerează că 500 mg de tetraciclină la 6 ore ar putea înlocui doxaciclina. În plus 400 mg de gatifloxacin sau monifloxacin ambele cu acţiune similară fluororchinolonelor cu mecanism de activare asemănător cu ciprofloxacina, luate oral ar putea să o înlocuiască.
\# În acord cu centrul de control şi prevenţie, CDC, amoxacilina este potrivită pentru profilaxie postexpunere numai după 10-14 zile de fluoroquinolone sau doxaciclina şi atunci numai dacă are contraindicaţii pentru aceste două clase de medicamente (sarcină, alăptare, vârsta < 18 ani sau intoleranţa la alte antibiotice).
// Poate fi folosită doxaciclina dacă anthracis este sensibil la acest antibiotic, sau sunt dificultăţi de aprovizionare sau reacţii adverse la ciprofloxacină. Pentru copiii cu greutatea peste 45 kg se prescrie dozajul pentru adulţi
// Consultaţi terapia persoanelor gravide pentru detalii

transmis pe cale respiratorie sau în eventualitatea rezistenţei B. anthracis la alte antibiotice asumarea riscului reprezintă calea de urmat (4) (tabelul 4).

Amoxicilina poate să fie utilizată în profilaxia antraxului cu transmitere respiratorie numai după 21 zile de tratament cu fluorochinolone sau doxiciclină din cauza prezenţei betalactamazei (tabelul 3). În tratamentul de masă se recomandă copiilor terapia orală (tabelul 4).

Vaccinul US antrax este recomandat persoanelor între 18-65 de ani; nu există date pentru copii, dar bazaţi pe experienţa cu alte vaccinuri AVA ar putea fi administrat copiilor (2).

Tabelul nr. 5

Tratamentul etiologic al antraxului cutanat în cursul atacului bioterorist (2)

Categoria	Terapia iniţială orală*	Durata++
Adulţi	Ciprofloxacină 500 mg x 2/zi# Sau Doxyciclină 100 mg x 2/zi#	60 zile
Copii	Ciprofloxacină 10-15 mg/kgc la 12 ore (nu mai mult de 1 cp/zi)# Sau Doxaciclină pentru aceste vârste > 8 ani şi greutatea ≥ 45 kg: 100 mgla 12 ore > 8 ani şi greutatea ≤ 45 kg: 2,2 mg/kgc la 12 ore ≤ 8 ani: 2,2 mg/kgc la 12 ore	60 zile
Gravide**	Ciprofloxacină 500 mg x 2/zi Sau Doxaciclină 100 mg x 2/zi	60 zile
Persoane imunocompromise imunologic	Aceleaşi ca pentru adulţii şi copii necompromişi imunologic	

* Acest tabel este adaptat cu permisiunea Morbidity Mortality Weekly Report
Antraxul cutanat la care sunt prezente semne generale, edeme întinse sau leziuni la nivelul capului şi gâtului necesită terapie etiologică intravenoasă aşa cum este recomandată în tabelul 3.

Ciprofloxacina şi Doxyciclina pot fi considerate terapie de linia I. Amoxicilina poate fi considerat un substituent, atunci când pacientul nu poate lua chinolone sau tetracicline. Pentru adulţi se recomandă 500 mg amoxicilină orală de 3 ori pe zi. Pentru copii 80 mg/kgc (amoxicilină) divizată în 3 doze pe zi.

++ Prevederile anterioare recomandau ca durata terapiei în antraxul cutanat să fie de 7-10 zile dar în Atacul Biologic se prelungeşte la 60 din cauza legăturii cu aerosolizarea în antraxul transmis respirator. Academia Americană de Pediatrie recomandă copiilor tratamentul cu tetraciclină pentru infecţiile serioase (Rocky Mountain spotted fever).

** Cu toate că tetraciclinele şi ciprofloxacina nu sunt recomandate în sarcină, raportul risc/beneficii pledează în favoarea utilizării lor.

Gravide

Se aplică recomandările din tabelul 3 chiar dacă există riscuri în legătură cu administrarea a fluorochinolonelor şi doxiciclinei (2) (tabelul 3 şi 4).

Pentru tratamentul sifilisului (asociat) se recomandă penicilina (24).

Profilaxia şi tratamentul în cazul antraxului transmis pe cale respiratorie poate fi efectuat cu amoxacilină numai după 21 de zile de terapie cu ciprofloxacină şi doxaciclină (26).

Gravidele care alăptează trebuie să primească terapia care protejează fătul (2).

Persoanele imunosupresate nu au reprezentat un grup special de studiu până în prezent; se va aplica metodologia de terapie cu antibiotice recomandate copiilor şi adulţilor imunocompetenţi (2).

Controlul infecţiei

Transmiterea interumană nu a fost documentată până în prezent şi nici în US Anthrax Attack 2001 (2).

Se recomandă măsuri generale de protecţie, nu este necesară imunizarea sau profilaxia cu antibiotice pentru contacţii bolnavilor, prietenii sau colegii, cu excepţia cazurilor în care s-a confirmat faptul că aceştia sau bolnavul au fost expuşi la aerosoli de antrax sau au avut contact cu suprafeţe contaminate în cursul atacului (2).

Arderea ori crematorizarea cadavrelor umane sau animalelor care au decedat cu diagnosticul de antrax poate fi un mijloc de prevenire a transmiterii bolii (2).

În cazul necropsiei trebuie luate măsuri speciale de protecţie pentru personal şi de dezinfecţie a instrumentarului (autoclavare) (2).

Decontaminarea

Decontaminarea: o activitate dificilă, controversată şi încă necodificată. Factorii implicaţi în luarea deciziei aplicării măsurilor de decontaminare nu dispun de parametrii certi de apreciere a necesităţii decontaminării şi nici de metodologie eficientă de corectare a gradului de contaminare a mediului înconjurător sau de eficienţa decontaminării. Însăşi experienţa Sverdlovsk confirmă acest punct de vedere. Pe de altă parte decontaminarea insulei Gruinard din zona coastelor Angliei a necesitat eforturi deosebit de mari şi o eficienţă discordantă cu eforturile efectuate.

În acelaşi timp implicaţiile „de lungă durată" ale contaminării „de lungă durată" asupra patologiei umane şi veterinare este imposibil de ignorat.

În plus eficienţa oricărui „atac acoperit" este dependentă major de condiţiile climaterice la expunerea atacului, dimensiunile aerosolilor diseminaţi şi evoluţia condiţiilor meteorologice. Cum este imposibil să nu luăm în consideraţie pericolul atacului cu antrax ca armă biologică, singura cale protectoare şi eficientă pentru fiinţa umană este vaccinarea cu vaccinuri eficiente şi de asemenea şi pentru şeptel.

Profilaxia postexpunere

Măsurile generale care se aplică după expunere pentru prevenirea antraxului transmis pe cale respiratorie după un atac cu aerosoli de Bacillus anthracis se decid în funcţie de situaţia locală şi se corelează cu alţi factori îndeosebi cei epidemiologici (26). Nu sunt codificate condiţiile în care se recurge la profilaxia cu antibiotice şi nici schema de aplicare a acestora; din acest motiv se recomandă aceeaşi schemă la care se recurge după un atac cu cazuri numeroase şi se continuă pentru 60 zile (tabelul 4). Datele preliminare după „Anthrax Attack 2001" arată că aproximativ 2% din cei care au primit antibiotice ar putea dezvolta reacţii adverse severe la antibioticele prescrise, dar această apreciere nu s-a confirmat (27). Multe persoane au întrerupt antibioticele încât reacţiile adverse au apărut mai reduse numeric (27).

Întrucât nu se cunoaşte durata viabilităţii sporilor în mediul exterior, administrarea de antibiotice şi supravegherea medicală se aplică în toate cazurile în care apar simptome asemănătoare gripei la cei ce au riscul expunerii la atac. În cazurile în care vaccinul este disponibil se recomandă asocierea la antibiotice (2).

BIBLIOGRAFIE

1. **Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JC et al** – Antrax as a biological weapon. *JAMA* 1999; 281:1735-1745.
2. **Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JC et al** – Antrax as a biological weapon. *JAMA* 2002; 2087(17):2236-2252.
3. **Christopher G, Cieslak T, Pavlin J, Eitzem E** – Biological warfare: a historical perspective. *JAMA* 1997; 278:412-417.
4. **Alibek K, Handelman S** – Biohazard: The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons Program in the World. New-York NY Random House, 1999.
5. **Zilinkas RA** – Irak's biological weapons. *JAMA* 1997; 278:418-424.
5. **Monterey Institute for Studies Chemical and Biological Weapons Monterey, Calif** – Monterey Institute for International Studies; 2001, Available at: http://ensmiis.edu/research/cbw/passess.htm.
6. **Kohout E, Sehat A, Ashrof M** – Antrax: a continuous problem in South West Iran. *Am J Med Sci*, 1964; 247:565.
7. **Williams R** – Bacillus anthracis and other spores forming bacilli. In Braude Al, Davis LE, Fiever J. eds., Infectious Diseases and Medical Microbiology Philadelphia, Pa: WB. Saunders Co, 1986:270-276.
8. **Lincoln R, Hodgess D, Klein F et al** – Role of the limphatics in the pathogenesis of Antrax. *J Infect Dis*, 1965; 115:481-494.
9. **Ross JM** – The Pathogenesis of Antrax following the administration of Spores by the respiratory route. *J Pathol Bacteriol* 1957; 73:485-495.
10. **Hanna PC, Ireland JA** – Understanding Bacillus anthracis Pathogenesis. *Trends Microbiol* 1999; 7:180-182.
11. **Friedlander A, Anthrax. In: Zajthuk R, Bellamy R, eds** – Textbook of Military Medicine, Medical Aspect of Chemical and Biological Warfare. Washington DC, Office of the Surgeon General. US Dept. of the Army, 1997: 467-478.
12. Soviet biological Warfare Threat. Washington DC: Defense Inteligent Agency. US Dept. of Defense, 1986. Publication DST-161DF-057-88.
13. **Peters CJ, Hartley DH** – Antrax inhalation and lethal human infection. *Lancet*, 2002; 359:710-711.
14. **Friedlander AM** – Microbiology: tacking antrax. *Nature*, 2001; 414:160-161.
15. **Abramova FH, Gründberg LM, Yamopolskala O, Walker DH** – Pathology of inhalational Antrax in 42 cases from the Sverdlork outbreak in 1979. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90:2291-2294.
16. **Walker JS, Lincoln RE, Klein F** – Pathophysiological and biochemical changes in antrax. *Fed Proc*, 1967; 26:1539-1544.
17. **Jemigan J, Stephens D, Asford D, Omenaca C et al** – Bioterrorism-related, inhalational antrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Diss*, 2001; 7:933-944.
18. **Brachman I, Friedlander A** – Inhalation Antrax. *Ann NY Academy Sci* ,1980; 353:83-93.
19. **Sirisanthana T, Navachareon N, Tharavichitkul P et al** – Outbreak of oral Pharingeal Antrax. *Am J Trop Med Hyg*, 1984; 33:144-150.
19. **Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC** – Antrax. *N Engl J Med* 1999; 341:815-826.
20. **Dutz W, Salds F, Kanhout E** – Gastric anthrax with masive ascites. *Gut* 1970; 11:352-354.
21. **Bush LM, Abrams BH, Beall A, Johnson CC** – Index case of fatal inhalational antrax, due to bioterrorism in United States. *N Engl J Med*, 2001; 345:1607-1610.
22. **Choc C, Bouhaonala S, Brook J, Elliot I, Kundson G** – In vitro development of resistence to ofloxacin and doxaciclin in Bacillus anthracis sterne. *Antimicrob Agents Chemoter*, 2000; 44:1766.
23. **Dalldorf F, Kaufmann AF, Brahman PS** – Woolsars' Disease. *Arch Pathol* 1971; 92:418-426.
24. Antrax vaccine, mylitary use in persan gulf region (presse release), Washington DC. US Department of Defense, September 8, 1993.
25. Pitt M, Little S, Ivins B et al – In vitro correlate of Immunity in an animal model of inhalational antrax. *J Appl Microbiol* 1989; 87:125-126.
26. **Friedlander AM, Welkos SL, Pitt ML et al** – Post exposure prophylaxis against experimental inhalational antrax. *J Infect Dis*, 1993; 167:1239-1242.

27. **Pittman P, Giles P, Cannon T, Friedlander A** – Antrax vaccine. *Vaccine* 2001; 20:972-978.
28. **Turnbull PC** – Antrax vaccine. *Vaccine,* 1991; 9:533-539.
29. The Counter Bioterrorism agenda of the national Institute of Allergy and Infectious Diseases for CDC Category A Agents Washington DC: National Institute of Allergy and Infectious Disease February 2002. Available at: http://www.nicd.nih.gov/dmid/pdf/biotresearchagenda.pdf.
23. Investigation of bioterrorism-related antrax and interim guidelines for exposure management and antimicrobial therapy. October 2001, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50:909-919.
24. American Hospital Formulary Service AHFS Drug Information, Bethesda, Md: American Society of Health System Pharmacisth 1996.
25. Interim Recommendations for antimicrobial prophilaxis for children and breast feeding mothers and treatment of children with anthrax. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:1014-1016.
26. Perkins WA, Public health implication of airborne infection. *Bacterial Rev,* 1961; 25:347-345.
27. Update adverse events associated with antrax profilaxis among postal employers: New-Jersey, New York City and the District of Columbia Metropolitan Area, 2001, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:1051-1054.
30. **CDR Martin J Gregory, MD, MC, NSN and Marty N Alleen MD, MC, NSN** – Clinicopathologic Aspects of Bacterial Agents. *Clinics in Laboratory Medicine* volum 21, number 3, September 2001, p. 514-522.

Botulismul (Clostridium botulinum toxin)

Delimitarea noţiunii

Botulismul este o boală caracterizată prin paralizii; debutează cu afectarea nervilor cranieni şi progresează către extremităţi. Aceste tulburări sunt provocate de toxina botulinică, foarte potentă, elaborată de Clostridium botulinum.

Clasificare (1):

- Botulismul produs de toxina botulinică preformată de Clostridium botulinum în hrana infectată.
- Botulismul rănilor indus prin toxina produsă în rănile contaminate cu Clostridium botulinum.
- Botulismul infantil indus prin ingestia sporilor de Cl. botulinum şi producerea toxinei în intestinul copiilor.
- Botulismul neclasificabil, în care sunt incluse îmbolnăviri care apar la copiii mai mari şi adulţi; boala este produsă printr-un mecanism similar cu cel implicat în botulismul infantil.

Etiologie

Clostridium botulinum, germene anaerob, sporulat, se găseşte în sol, de unde poate fi izolat fără dificultăţi (2); din punct de vedere genetic s-au clasificat 4 grupe diverse care nu pot fi definite ca o singură specie decât prin faptul că secretă toxina botulinică (3); toxina nu are culoare, gust sau miros (2).

Toxina botulinică se prezintă în 7 tipuri antigenice distincte care au fost desemnate cu literele A-G. Tipurile de toxine se caracterizează prin aceea că nu se neutralizează încrucişat. Antitoxina A nu neutralizează tipurile B-G (2). Pe lângă C. botulinum, produc toxine şi Clostridium baratti şi Clostridium butiricum (3, 4, 5).

Toxina este complet inactivată dacă este încălzită la ≥ 85° pentru 5 min. Botulismul transmis pe cale alimentară poate fi prevenit dacă alimentele sunt preparate termic corespunzător (2).

Toxina de tip A, B, E produce îmbolnăviri umane; toxinele de tip C şi D produc îmbolnăviri la animalele sălbatice şi domestice (2); în experiment pe maimuţe, toxinele C, D, G, administrate prin inhalaţie, au produs botulism (2).

Doza letală umană de toxină botulinică a fost determinată experimental şi extrapolată la om (2); doza letală umană de toxină cristalină A pentru o persoană de 70 kg este de aproximativ 0,09-0,15 mg administrată i.v. sau i.m., 0,7-0,9 prin inhalaţie şi 70 mg pe cale orală (2,7).

Un singur gram de toxină cristalină dispersată în aerosoli şi inhalată uniform poate să omoare peste un milion de persoane; din punct de vedere teoretic, dispersia şi inhalarea uniformă sunt greu de realizat (2).

Toxina botulinică utilizată terapeutic în SUA (2) nu reprezintă o alternativă ca armă biologică întrucât o fiolă conţine 0,3% din doza letală inhalaţională şi 0,005% din doza letală estimată pe cale orală (2).

Patogenia şi manifestările clinice

În mod natural botulismul apare sub trei forme (2):

1. alimentar,
2. în leziuni (răni)
3. intestinal (adulţi şi copii) (2)

   Toate formele clinice de botulism apar după absorbţia toxinei în circulaţie prin mucoase (intestinală, pulmonară), răni; toxina botulinică nu pătrunde prin pielea intactă (2). Botulismul produs prin răni şi cel intestinal se dezvoltă după ce toxina botulinică a fost produsă în ţesuturi devitalizate sau în lumenul intestinal (în anaerobioză) (2).
4. A patra formă clinică de botulism uman este rezultatul aerosolizării şi inhalării toxinei botulinice (2, 8, 9). Cel puţin o ţară a pregătit rachete şi obuze cu toxină botulinică (10).
5. Toxina botulinică absorbită este transportată prin sânge până la sinapsa colinergică (principala legătură neuromusculară) unde este fixată ireversibil; ulterior blochează secreţia de acetilcolină. În consecinţă toate formele de botulism uman se manifestă prin semne neurologice identice (2). În

botulismul abdominal se adaugă semnele digestive: crampe abdominale, greţuri, vomă, diaree (11).

Din punct de vedere clinic, botulismul este o boală acută, afebrilă, caracterizată prin paralizii flasce, simetrice, descendente care debutează invariabil prin paralizii ale musculaturii bulbare (2) şi paralizii ale nervilor cranieni. Manifestările clinice sunt similare indiferent de tipul toxinei, dar diferă în intensitate şi rapiditatea apariţiei în directă legătură cu nivelul toxemiei (2). Recuperarea se produce prin reinervarea muşchilor paralizaţi, proces care la adulţi poate dura săptămâni sau luni.

La debut bolnavii cu botulism prezintă tulburări de vedere, vorbire şi înghiţire (tabelele 1) (2)

Principalele manifestări neurologice pentru toate formele clinice de botulism sunt următoarele: ptoză palpebrală, diplopie, vederea estompată, înceţoşată, pupilele dilatate şi cu reactivitate (incertă, disartrie, disfonie şi disfagie) (2, 8, 11, 12).

Mucoasa cavităţii bucale este uscată şi faringele congestionat (2) datorită blocării colinergice parasimpatice, periferice. Apar, mai rar, parestezii circumorale şi parestezii periferice (2), disfagia şi abolirea reflexului de înghiţire (2). Reflexele tendinoase profunde se diminuează şi dispar, apare constipaţia (2). Persoanele netratate pot deceda din cauza obstrucţiei căilor respiratorii (datorită paraliziei musculaturii faringiene şi a căilor respiratorii superioare) şi a volumului respirator inadecvat (paralizia diafragmului şi a musculaturii respiratorii accesorii (2). Bolnavul rămâne afebril până când apar infecţiile supraadăugate, în special pulmonare (2).

Toxina botulinică nu depăşeşte bariera hemato-encefalică, bolnavii nu prezintă confuzie, dar comunică dificil, sunt letargici (paralizie bulbară).

Botulismul poate fi recunoscut uşor dacă bolnavul prezintă triada:

1. Paralizie flască simetrică, descendentă, cu predominanţa paraliziilor bulbare
2. Afebrilitate
3. Senzoriul clar
4. Predominenţa paraliziilor bulbare poate fi rezumată astfel: diplopie, disartrie, disfagie, disfonie (2).

Tabelul 1

Simptome şi semne în botulismul alimentar, Tip A şi B*)

Simptome	%
Oboseală	77
Ameţeală	51
Diplopie	91
Diminuarea vederii	65
Disfagie	96
Gură uscată (senzaţie)	93
Disartrie	84
Dureri faringiene	54
Dispnee	60
Constipaţie	73
Greaţă	64
Vărsături	59
Crampe abdominale	42
Diaree	19
Oboseala braţelor	73
Oboseala picioarelor	89
Parestezie	14
Semne	
Agitaţii	90
Ptoză	73
Meteorism	65
Pupile dilatate sau fixe	44
Nystagmus	22
Paralizie facială	63
Senzaţie de sufocare	65
Diminuarea reflexului faringian	
Limbă flască	58
Astenie (oboseala) braţelor	75
Astenie (oboseala) picioarelor	69
Hiperreflexie sau areflexie	40
Ataxie	17

* Datele provin din studiul epidemiilor de botulism din SUA 1973-1974; numărul bolnavilor luaţi în studiu a variat între 35 şi 55; Adaptat după Atughes şi alţii (11).

Epidemiologie

Suspiciunea clinică este cea care poate să susţină tipul de epidemie: natural sau intenţional. Diseminarea sub formă de aerosoli poate să fie suspicionată dacă numărul (mare) de cazuri apare concomitent într-un teritoriu dat şi este fără legătură cu un produs alimentar consumat în comun (2).

Botulismul, toxina botulinică, nu se transmite interuman; un microb modificat genetic, intenţionat să producă toxină botulinică, poate fi contagios. Nu se cunosc cazuri în care apa să fie incriminată ca vector al toxinei (2). Epidemiile naturale sunt induse de hrana preparată necorespunzător termic în gospodării individuale (2).

Tabelul 2

Simptome şi semne ale botulismului transmis pe cale respiratorie (inhalaţional experimental, terorist) în ordinea apariţiei (2)

Oameni (n = 3)13	Maimuţe (n = 9)*
A treia zi după expunere: Mucus în faringe Greutate (dificultate de a înghiţi hrană solidă) Agitaţie	12-18 ore după expunere: Oboseală musculară medie Ptoză intermitentă Emisie de gaze intermitent
Ziua a patra după expunere Dificultate în mişcarea globilor oculari Dilataţie pupilară medie, nistagmus Vorbire ininteligibilă Mers nesigur Oboseală extremă	Urmate de: Oboseală severă a musculaturii posterioare a gâtului Respiraţie (intermitentă) Secreţii nazale Salivaţie, disfagie Respiraţie orală Raluri Anorexie Oboseală generalizată severă Culcat lateral
	A doua – a patra zi după expunere Moartea unor animale

* După o expunere la 4-7 doze medii letale de toxină botulinică pentru maimuţă. Timpul până la debut şi evoluţia paraliziilor a fost dependent de doză (14).

Durata incubaţiei depinde de dinamica absorbţiei toxinei, respectiv de cantitatea absorbită (2). În botulismul alimentar, transmis prin hrană, incubaţia variază între 2 ore şi opt zile după ingestie (2). În mod obişnuit cazurile apar după 12-72 de ore de la masa incriminată, alte cazuri în următoarele trei zile, după care frecvenţa apariţiei cazurilor se reduce (2). Nu este practic posibil să se determine timpul scurs de la inhalarea toxinei până la apariţia semnelor clinice, momentul inhalării toxinei neputând să fie determinat.

Susceptibilitatea la botulism nu diferă pe sexe; orice epidemie de botulism generează suspiciunea de botulism inhalaţional (2); suspiciunea este susţinută de absenţa hranei comune printre bolnavi, dar mai ales de particularităţile înscrise în tabelul 3 (2).

Diagnosticul

Confirmarea botulismului este asigurată de laboratoare competente dar adesea acestea dau răspunsul după mai multe zile, de aceea

Tabelul 3
Caracteristicile unei epidemii care ar sugera o răspândire deliberată a toxinei botulinice (2)

- Epidemie cu un număr mare de cazuri de paralizii flaşce cu pedominenţa paraliziiloe bulbare
- Epidemie cu un tip neobişnuit de toxină (CDF sau G sau tipul de toxină E care nu a fost achiziţionată dintr-o hrană acvatică).
- Epidemie cu un factor geografic comun printre toate cazurile (aeroport, loc de muncă) dar fără expunere dietetică comună. (Caracteristici sugestive pentru un atac cu aerosoli)
- Epidemii simultane multiple; fără o sursă comună. Notă: Istoricul călătoriilor şi al activităţilor ar putea sprijini suspiciunea pentru o epidemie de botulism. Bolnavii sau suspecţii trebuie întrebaţi dacă au cunoştinţă de alte cazuri similare.

diagnosticul clinic este fundamental în recunoaşterea botulismului şi formularea răspunsului, inclusiv în cazuri de atac terorist cu toxina botulinică (2).

Diagnosticul diferenţial

Decizia pentru diagnosticul de botulism este o decizie care poate fi susţinută numai după eliminarea altor manifestări clinice: poliradiculonevrita, miastenia gravis sau alte boli ale sistemului nervos (2).

Întrucât măsurile de răspuns la un atac biologic cu toxina botulinică trebuie luate în timpul cel mai scurt, iar confirmarea de laborator necesită timp, diagnosticul clinic pozitiv şi diferenţial trebuie efectuat urgent. Diagnosticul de laborator depinde în mare măsură de selectarea probelor, recoltarea şi ierarhizarea lor.

Testele de laborator

Eşantioanele pentru diagnosticul de laborator cuprind: ser (≥ 30 ml sânge pentru adulţi, mai puţin pentru copii), scaun, aspirat gastric şi, dacă este posibil, conţinutul vomei şi alimentul suspectat. Sângele trebuie recoltat înainte de administrarea serului antibotulinic. Dacă bolnavul este constipat se efectuează o clismă cu apă sterilă. Aspiratul gastric sau mai degrabă scaunul este de preferat în caz de suspiciune pentru botulismul transmis prin aerosolizarea toxinei botulinice (2). Eşantioanele trebuie păstrate la frigider, iar când sunt transmise laboratorului se însoţesc de o listă a medicamentelor administrate bolnavului după debutul clinic pentru a elimina prin dializă medicamentele toxice pentru şoareci (2).

Testul standard pentru diagnosticul de laborator pe eşantioanele clinice şi alimente este testul biologic/şoarece. Testul biologic pe şoarece detectează 0,03 ng de toxină botulinică şi rezultatul se obţine în 1-2 zile (între 6-96 ore) (15). Din fecale şi eşantioanele gastrice se efectuează culturi în anaerobioză şi dacă sunt pozitive izolatele din culturi sunt testate biologic pe şoareci (2).

Dintre explorările electrofiziologice, electromiograma oferă date convingătoare – velocitatea conducerii nervoase: normală; funcţia senzitivă a nervilor: normală; potenţialul motor scurt, de mică amplitudine şi un răspuns crescut a stimulării repetate, adesea observate numai la 50 Hz.

Terapia

Terapia botulismului are în vedere:

a. **Terapia suportivă:** asistarea funcţiilor vitale ale organismelor infectate pe durata intervalului până la recuperarea paraliziilor.
   - Asigurarea aportului alimentar şi de lichide
   - Asistarea ventilaţiei pulmonare
   - Aplicarea terapiei complicaţiilor infecţioase sau altele.

b. **Imunizarea pasivă cu antitoxină preparată pe animale (cal)**

Pentru terapia suportivă se recurge la mijloacele actuale, foarte evoluate, de asistare a funcţiilor vitale (1, 2) şi terapia complicaţiilor, susţinute tehnic şi individualizate la condiţiile bolnavilor asistaţi, măsurile de terapie intensivă sunt capabile să reducă drastic mortalitatea (2).

Tehnicile de terapie intensivă se referă la suportul:

Respiraţiei:
- aşezarea în poziţii favorabile respiraţiei
- aspirarea secreţiilor
- ventilaţie mecanică
- păstrarea reflexelor de înghiţire şi tuse.

Alimentaţia:
- pe sondă nazo-gastrică
- parenterală
- asiguratorie pentru lichide, corespunzătoare caloric; principii alimentare, vitamine şi săruri minerale.

Terapia complicaţiilor

Administrarea antibioticelor cu spectru larg, parenteral, cu efect bactericid, nu are efecte directe asupra botulismului ci se adresează complicaţiilor în primul rând pulmonare (aminoglicozidele şi clindamicina sunt contraindicate – cresc blocada neuromusculară).

Imunizarea pasivă (administrarea de antitoxină polivalentă anti A, B, E) necesită unele precauţii:

- testarea sensibilizării (anterioare) şi a răspunsului imediat la administrarea proteinelor străine (de cal);
- dacă bolnavul este sensibilizat se practică desensibilizarea pentru a evita atât accidentele minore dar mai ales majore „şocul anafilactic".

Riscul reacţiilor adverse poate fi redus prin respectarea cu stricteţe a indicaţiilor incluse de fabricant în prospect. Nu sunt codificate condiţiile şi nu se cunosc rezultatele administrării de cărbune activat în botulismul uman.

Profilaxia

Botulismul poate fi prevenit prin:

Imunizare pasivă:

- administrarea de antitoxină botulinică preparată pe cal
- administrarea de imunoglobuline hiperimune specifice

Imunizarea cu vaccin:

- (toxoid) botulinic

Recurgerea la antitoxină este limitată de cantităţile reduse disponibile, de antitoxină şi de reactogenitatea acesteia. Dat fiind efectul protectiv pentru persoanele expuse, dar şi pericolul reacţiilor adverse, se recurge la profilaxie la apariţia primelor semne clinice care anunţă paraliziile.

Toxoidul pentavalent (A, B, C, D, E) nu se administrează populaţiei generale din cauza unei cantităţi mici în depozite şi a duratei scurte de protecţie postvaccinare, câteva luni (2).

Decontaminarea

Deşi atât de potentă, toxina botulinică este foarte uşor de distrus: încălzirea la 85° pe o durată de 5 min decontaminează alimentele şi băuturile (2).Persistenţa toxinei botulinice aerosolizate în

atmosferă depinde de condiţiile atmosferice şi de dimensiunile particulelor în aerosoli (2). Temperaturile extreme şi umiditatea degradează toxina (2), în timp ce aerosolii fini se disipează în atmosferă. În funcţie de condiţiile meteorologice, toxina botulinică se degradează (între 1-4% pe minut) (16). La o degradare de 1% pe minut o degradare substanţială (≥ 13 logaritmi) a toxinei botulinice apare după 2 zile de la aerosolizare (16).

Recunoaşterea unei „diseminări fine acoperite" de toxină botulinică se realizează probabil prea târziu pentru a putea fi prevenite expunerile consecutive. Dacă expunerile sunt anticipate, pot fi luate măsuri de protecţie: acoperirea nasului şi gurii cu îmbrăcăminte (eşarfă, cămaşă sau batistă) (17). Spre deosebire de mucoase, pielea este impermeabilă la toxina botulinică (2). După expunere la toxina botulinică, pielea şi hainele trebuie spălate cu apă şi săpun (2). Obiectele şi suprafeţele contaminate se decontaminează (spălare) cu soluţie 1% hipoclorit (18) dacă nu se poate aştepta ore-zile pentru degradarea naturală (18).

Controlul infecţiei

Personalul medical care îngrijeşte bolnavi cu botulism va respecta precauţiunile standard. Suspecţii de botulism nu trebuie izolaţi.

Perspective de cercetare (2)

Minimalizarea (tratarea, prevenirea) botulismului ca armă.

Tehnici de laborator care să evidenţieze rapid un atac biologic.

O tehnică imunoenzimatică pentru a înlocui diagnosticul biologic-şoarece.

Detectarea prin ELISA a toxinei în aerosoli şi pe câmpurile de bătălie.

Valorificarea cărbunelui activat în detoxifiere predominant digestiv nu pulmonar.

Un înlocuitor pentru imunoglobulinele specifice umane.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ellas Abrutyn** – Botulism Chapter 147, în Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition, McGraw Hill, 1998, p. 905-906.
2. **Arnon S Stephen, Schechter R, Inglesby T et al** – Botulinum toxin as a Biological Weapon, JAMA, February 28, 2001, vol. 285, nr. 8, p. 1059-1070.

3. **Smith LDS** – Botulism. The organism, its Toxins, the Disease. Springfield Charles C Thomas Publisher, 1977.
4. **Hall JD, McKraskey LM, Pincomb BJ, Hatheway CL** – Isolation of an organism resembling Clostridium barbatti which produces type F botulinal toxin from an infant, with botulism. J Clin Microbiol 1985;21:654-655.
5. **Aurell P, Fenicia L, Pasolini B, Gianfrasceschi M, McKroskey LM, Hatheway CL** – Two cases of type E infant botulism caused by neurotoxigenic Clostridium butyricum in Italy. J Infect Dis 1986;154:207-211.
6. **Montecucio C** – Clostridial neurotoxins: the molecular pathogenesis of tetanus and botulism. Curr Top Microbiol Immunol 1995;195:1-278.
7. **Schauz EJ, Johnson EA** – Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. Microbiol Rev 1992;56:80-99.
8. **Franz DR, Pitt LM, Clayton MA, Hanes MA, Rose KJ** – Efficacy of profilactic and therapeutic administration of antitoxin for inhalation botulism. In Das-Gupta BR, ed., Botulinum and Tetanus neurotoxins: Neurotransmission and Biomedical Aspects, New York NY, Plenum Press 1993:473-476.
9. **Tucker JB** – Toxic Terror: Assesing the terrorist use of Chemical and Biological Weapons. Cambridge, Mass: MIT Press;2000.
10. **Zilinskas RA** – Irak's biological weapons the past or future? JAMA 1997;278:418-424.
11. **Hughes JM, Blumenthal JR, Merson MH et al** – Clinical features of types A and B food-borne botulism. Ann Intern Med 1981;95:442-445.
12. **Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL** – Botulism in the United States: a clinical and etiologic review. Ann Intern Med 1998;129:221-228.
13. **Holzer VE** – Botulism from inhalatie (in German). Med Klin 1962;57:1735-1738.
14. **Middlebrook JL, Franz DR** – Botulinum toxins. In: Sidell FR, Takafugi ET, Franz DR, eds., Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Washington DC, Office of the Surgeon General, 1997:643-654. Textbook of Military Medicine part I vol. 3.
15. **Seantz EJ, Johnson EA** – Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine, Microbiol Rev 1992;56:80-99.
16. **Dorsey EH, Bebe JM, Johns EE** – Response to airborne Clostridium botulinum toxin to certain atmospheric stresses. Frederick ND: US Army Biological Laboratories, October 1964, Memorandum 62.
17. **Wiener SL** – Strategies for the prevention of successful biological warfare aerosol attack. Mil Med 1996;161:251-256.
18. **Franz DR** – Defense against toxin weapons. Ft Detrick, Md: US Army Medical Institute of Infectious Diseases, 1997.

Pesta (Yersinia pestis)

Delimitarea noţiunii

În natură Pesta (infecţia cu Yersinia pestis) evoluează ca zoonoză acută febrilă. Îmbolnăvirile umane sunt rare; pesta este una dintre cele mai severe şi letale boli infecţioase cunoscute (1).

Infecţia cu *Yersinia pestis* evoluează în focare naturale extinse în Asia, Africa şi America. Gazdele naturale sunt reprezentate de rozătoarele sălbatice şi peridomestice (1). Transmiterea la om se realizează prin înţepătura de purice, mai rar prin contactul direct cu ţesuturile animalelor infectate sau pe cale aeriană prin picături; în cursul epidemiilor este posibilă transmiterea interumană.

Principalele forme clinice de pestă:

1. bubonică;
2. septicemică;
3. pulmonară.

Working Group on Civilian Biodefence SUA (2) a identificat un număr limitat de agenţi biologici, care, dacă sunt utilizaţi ca arme ar putea cauza boală şi deces într-un număr atât de mare încât să poată paraliza un oraş sau o regiune (2). Yersinia pestis, agentul etiologic al Pestei, a fost inclus pe lista întocmită de Centrul de Control al Bolilor şi Prevenţie (CDC) USA, ca unul dintre cei mai importanţi dintre aceşti agenţi (2).

Yersinia Pestis prezintă caracteristicile necesare pentru a fi utilizată ca armă biologică: poate fi cultivată uşor şi ieftin în cantităţi mari, diseminat prin aerosoli, produce decese numeroase în special în forma clinică pulmonară, se transmite secundar în cursul epidemiilor (2).

Epidemiologie

Pesta naturală, care în natură evoluează ca epizootii la rozătoarele sălbatice de pe toate continentele cu excepţia Australiei (5) este transmisă omului prin înţepătura puricilor infectaţi (1, 2, 3).

Apariţia epidemiilor este precedată de mortalitate crescută printre şobolanii din jurul locuinţelor (2, 3).

Yersinia pestis, transmisă omului de purice, determină la om pesta bubonică şi numai excepţional pesta septicemică (2).

Pesta bubonică şi pesta septicemică nu se transmit secundar decât în cazuri în care în evoluţia pestei bubonice apare secundar pesta pulmonară, facilitând astfel transmiterea interumană secundară prin picături (2). Persoanele infectate pe această cale manifestă clinic simptomatologia pneumoniei pestoase (4) şi pot declanşa epidemii importante (5, 6).

Prima pandemie de pestă cunoscută a debutat în anul 54 î.Cr. în Egipt, a traversat Europa, Africa de Nord, Asia Centrală şi de Sud provocând moartea a 50-60% din populaţia acelor timpuri (5).

A doua pandemie cunoscută şi sub numele „black death" sau „great pestilence" a debutat în anul 1346 şi a provocat moartea, numai în Europa, a 20-30 milioane de oameni, o treime din populaţia acelor timpuri (7). Pesta s-a răspândit încet şi inoxerabil din sat în sat prin şobolani şi oameni infectaţi sau mult mai repede prin corăbii pe ape. Pandemia a durat peste 130 de ani şi avut implicaţii majore politice, economice, demografice şi religioase (2).

A treia pandemie a început în China, în anul 1855, s-a extins în toate continentele şi a produs moartea a 12 milioane de oameni numai în India şi China (5).

Epidemia din Manciuria 1910-1911 a evoluat cu multe cazuri de pneumonie pestoasă ca şi cea din 1920-1921. În epoca de dinaintea antibioticelor, mortalitatea în pestă pulmonară ajungea la 100% (6).

În România au evoluat mai multe epidemii de pestă; cea mai importantă a fost cea din timpul domniei lui Vodă Caragea.

În prezent, pesta evoluează în lume cu cazuri sporadice sau excepţional în focare epidemice (5, 6). Evoluţia pandemică a pestei în viitor este puţin probabilă, datorită condiţiilor actuale de locuit, terapiei cu antibiotice şi performanţelor structurilor de Asistenţă Medicală şi Sănătate Publică (2).

Yersinia pestis a fost utilizată ca agent biologic pentru prepararea armei biologice ca acţiune ofensivă statală (2, 8, 9), şi individuală (10).

În anul 1970, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a raportat un scenariu: dacă 50 kg cultură de *Yersinia pestis* ar fi răspândite sub formă de aerosoli asupra unui oraş de 5 milioane de locuitori, 150.000

dintre aceştia s-ar infecta şi ar dezvolta simptomatologia pestei pulmonare care ar produce 36.000 de decese (11). Bacilii pestei ar rămâne viabili sub formă de aerosoli pentru 1 oră pe o suprafaţă de 10 km^2 (11). Un număr mare de locuitori ar încerca „săfugă" de teamă indusă de răspândirea bolii (11) şi ar contribui la extinderea epidemiei.

Particularităţile epidemice ale pestei produsă de arme biologice

Epidemiologia pestei induse ca armă biologică diferă de evoluţia naturală a pestei (2). Diseminarea intenţionată a Yersiniei pestis se face prin aerosoli, mecanism testat pe primatele neumane (12).

Iniţial boala indusă ar semăna cu orice altă boală respiratorie severă. Dimensiunile epidemiei depind de particularităţile agentului biologic utilizat, condiţiile de mediu la momentul diseminării şi după diseminare şi metodele de aerosolizare (2). Simptomele apar între 1-6 zile după expunere şi decesul apare curând după debut (13).

Diseminarea artificială a *Yersinici pestis* poate fi suspicionată şi elucidată ori de câte ori vor apărea cazuri în localităţi necunoscute că ar fi avut epizootii de pestă anterior, la persoane fără risc de infecţie şi în absenţa şobolanilor morţi în jurul locuinţelor (2).

Agentul etiologic

Yersinia pestis este un bacil gram-negativ, uneori cocobacil; se colorează giemsa; nu fermentează lactoza, este ureazo şi indol negativ şi face parte din familia enterobacteriaceelor. Se dezvoltă optim la 28°C pe medii cu sânge, posedă factori de virulenţă care blochează fagocitoza şi alţi factori de operare (5).

Manifestările clinice

Manifestările clinice care apar în pestă consecutiv unui atac biologic se deosebesc de cele proprii pestei dezvoltate în mod natural (2).

Yersinia pestis inhalată în aerosoli va induce pestă pulmonară; incubaţia durează 1-6 zile, cel mai frecvent 2-4 zile (12, 13, 14, 15). Primele semne de boală sunt: febră, tuse şi dispnee, hemoptizii şi mai rar tuse cu expectoraţie purulentă (12, 13). Pot apărea simptome gastrointestinale: greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree. Semnele clinice care caracterizează pesta pulmonară primară sunt similare celor care concurează clinic cu oricare pneumonie

bacteriană severă, care progresează rapid şi sunt foarte asemănătoare cu cele care apar în pneumonia secundară din pesta transmisă natural (2, 3). Pesta primară pulmonară nu se însoţeşte de buboane (doar excepţional pot apărea buboane cervicale) (2).

Radiografia pulmonară evidenţiază opacităţi şi infiltraţii pulmonare bilaterale (2).

Testele de laborator evidenţiază: tulburări de coagulare, creşterea transaminazelor serice, azotemie (15). Evoluţia între expunere şi deces este de 2-6 zile fără terapie cu antibiotice, în medie 2-4 zile (13).

Diagnosticul

Diagnosticul (suspiciunea) de pestă reprezintă un test de performanţă pentru corpul medical justificat de frecvenţa actuală extrem de scăzută a cazurilor de pestă fapt care implică profesionalismul şi responsabilitatea; sesizarea corectă poate anunţa precoce o epidemie. Suspiciunea de pestă trebuie urmată de informarea structurilor sanitare competente, pentru declanşarea măsurilor de limitare şi combatere a epidemiei (2). Diagnosticul microbiologic (coloraţia gram a frotiurilor din sânge şi spută ca şi testarea directă a anticorpilor fluorescenţi pot susţine ferm diagnosticul etiologic de pestă). Hemaglutinarea pasivă este utilă în diagnosticul retrospectiv. Confirmarea diagnosticului etiologic de pestă aparţine laboratoarelor specializate (detectarea antigenului, ELISA pentru IGM, PCR); diagnosticul precoce de pestă necesită obţinerea unui mănunchi de suspiciuni în cazurile de pestă transmisă natural, dar mai ales în pesta – „armă biologică" transmisă pe cale respiratorie prin aerosoli – „atac terorist". Nu există nici un sistem de avertizare care să detecteze aerosolii de *Yersinia pestis* (16); apariţia bruscă a unor epidemii severe în rândul unei populaţii anterior sănătoase (febră, tuse, dispnee, dureri toracice, asocierea hemoptiziilor) cu evoluţie rapidă către deces ca şi a semnelor clinice de septicemie, justifică formularea suspiciunii de atac clandestin (acoperit) cu arme biologice (tabelul 1) (2).

Terapia

Terapia cu antibiotice (etiologică) în cazul unui atac cu *Yersinia pestis* este încă în studiu (2). În tabelul 2 sunt înscrise recomandările actuale (2) pentru bolnavii cu pestă pulmonară şi pentru profilaxia postexpunere.

Tabelul 1

Diagnosticul pestei pulmonare apărută consecutiv atacului cu armă biologică (2)

Apariţia bruscă, la mai multe persoane a următoarelor manifestări clinice: febră, tuse, polipnee, hemoptizii şi dureri toracice
Simptome gastrointestinale obişnuite: greaţă, vomă, dureri abdominale şi diaree
Evoluţie fulminantă şi mortalitate mare
Semne clinice
Polipnee, dispnee, cianoză
Sepsis, şoc şi insuficienţă de organ
Prezenţă excepţională a bubonului cervical
Purpură cutanată în boala avansată
Teste de laborator
Aspirat din buboane, sânge, spută:
Bacili gram negativi (se evidenţiază prin coloranţii Wright, Giemsa sau Wayson,
Testele rapide de diagnostic se efectuează numai în laboratoarele specializate
Infiltrate şi opacităţi pulmonare pe radiografia toracică
Anatomia patologică:
Exudat lobular, bacili agregaţi, zone de necroză în parenchiremul pulmonar

În cazurile în care au apărut focare cu cazuri puţine se recomandă terapie parenterală (streptomicină sau gentamicină) (tabelul 2).

În situaţiile cu cazuri numeroase se recomandă terapia orală (tetraciclină sau ciprofloxacină) (tabelul 2).

Bolnavii cu pestă pneumonică sau septicemică necesită pe lângă terapie etiologică cu antibiotice, tratament suportiv (în servicii de terapie intensivă) (1).

Cazurile suspecte de pestă pulmonară trebuie tratate cu antibiotice înainte de confirmarea diagnosticului pentru a nu reduce şansele de supravieţuire (19).

Deteriorarea clinică în continuare semnalizează rezistenţa *Yersinia pestis* la terapia etiologică aplicată şi trebuie reevaluată (2).

Tratamentul grupurilor speciale

Copiii

Datorită controverselor privind administrarea unor antibiotice la vârstele mici, se recomandă:

În situaţiile în care numărul cazurilor este mic, streptomicină sau gentamicină, aşa cum este înscris în tabelul 2.

Tabelul 2

Recomandările actuale pentru: tratamentul etiologic bolnavilor cu pneumonie pestoasă şi pentru profilaxia după expunere[x)]

A. PNEUMONIA PESTOASĂ

Adulţi

Alegerea preferată:
Streptomicină 1 g X 2/zi i.m.
Gentamicină 5 mg/kg i.m. sau i.v., sau 2 mg/kg doză de încărcare urmată de 1,7 mg/kg i.m. sau i.v. zilnic+
Alternativă: Doxaciclină, 100 mg i.v. X 2/zi sau 200 mg i.v. o dată pe zi
Ciprofloxacin 400 mg i.v. x 2/zi‡
Cloramfenicol 25 mg/kg i.v. X 4/zi*

Copii[II]

Alegerea preferată:
Streptomicină 15 mg/kg corp i.m. X 2/zi doza maximă/zi < 2 gr
Gentamicină 2,5 mg/kg corp i.m. X 3/zi+
Alternativă :
Doxaciclină:
dacă = 45kg: doza adulţilor;
dacă < 45 kg: 2,2 mg/kg i.v. x 2/zi (maxim 200 mg/zi)
Ciprofloxacin 15 mg/kg i.v. x 2/zi‡
Cloramfenicol 25 mg/kg i.v. x 4/zi*

Femei gravide[II]

Alegerea preferată:
Gentamicină 5 mg/kg i.m. sau i.v. 2mg/kg doză de încărcare urmată de 1,7 mg i.m. sau i.v. x 3/zi+
Doxaciclină 100 mg i.v. x 2/zi sau 200 mg i.v. o dată pe zi
Ciprofloxacină 400 mg i.v. x 2/zi‡

B. TERAPIA GRUPURILOR MARI DE POPULAŢIE ŞI PROFILAXIE POSTEXPUNERE

Adulţi

Alegerea preferată:
Doxaciclină 100 mg oral x 2/zi‡
Ciprofloxacină 500 mg oral x 2/zi‡
Alternativa:
Cloramfenicol 25 mg/kg oral x 4/zi[xx]

Copii[II]

Alegerea preferată:
Doxaciclină‡
dacă = 45kg: doza adulţilor;
dacă < 45 kg: 2,2 mg/kg oral x 2/zi
Ciprofloxacin 20 mg/kg oral x 2/zi
Alternativa
Cloramfenicol 25 mg/kg x 4/zi*[xx]

Femei gravide[II]

Alegerea preferată:
Doxaciclină 100 mg oral x 2/zi‡
Ciprofloxacin 500 mg oral x 2/zi
Alternativa:
Cloramfenicol 25 mg/kg oral x 4/zi*[xx]

x) Acestea sunt recomandările (prin consens) Grupului de lucru asupra Bioapărării Civile şi nu sunt în mod necesar aprobate de F.D.A. Odată antibioticul selectat, terapia trebuie continuată pentru 10 zile. Terapia orală poate fi un substitut dacă starea clinică a pacientului se îmbunătăţeşte.

i.m. = intramuscular; i.v. = intravenos

\+ Dozele de aminoglicozide trebuie ajustate în concordanţă cu funcţia renală Este evident că gentamicina, 5 mg/kg corp i.m. sau i.v. o dată pe zi, ar fi eficace la copii, cu toate că nu este universal acceptat în practica clinică. Oricum, până la vârsta de 1 săptămână şi la născuţii prematur s-ar putea administra gentamicină 2,5 mg/kg i.v. x 2/zi

‡ Alte chinolone pot fi un substitut în doze calculate pe vârste

* Concentraţia trebuie menţinută între 5 şi 25 g/ml. Concentraţia mai mare de 25 g/ml poate produce supresiune medulară ireversibilă (17).

\# Durata tratamentului cu antibiotice în pestă (in Mass Casualty Silling) este de 10 zile. Durata profilaxiei postexpunere este de 7 zile

xx) Copiii mai mici de 2 ani nu vor primi cloramfenicol. Preparatele orale de cloramfenicol sunt disponibile numai în afara USA

‡ Tetraciclina poate fi înlocuită cu Doxaciclină

În situaţiile în care numărul cazurilor este mare sau în profilaxia postexpunere se recomandă Doxaciclină. Alternativele sunt înscrise în tabelul 2. Recurgerea la aceste antibiotice este recomandată după ce s-a luat în calcul raportul risc/beneficii (2).

Femeile gravide

Pentru gravide recomandările din tabelul 2 sunt de urmat inclusiv în ceea ce priveşte alternativele (2).

Persoanele imunodeprimate

Persoanele imunodeprimate vor beneficia de recomandările înscrise în tabelul 2 întrucât nu există studii specifice pentru acest grup de persoane în ceea ce priveşte terapia infecţiei cu Yersinia pestis, transmisă pe cale naturală sau pe cale respiratorie în aerosoli.

Profilaxia postexpunere

Apariţia, după expunere, a simptomatologiei (febră peste 38°C şi tuse) care sugerează pneumonia pestoasă în grupuri mici impune începerea tratamentului parenteral cu antibiotice; în situaţiile cu cazuri numeroase se recurge la administrarea orală de antibiotice după schema din tabelul 2 (2). Vor fi trataţi copiii care se încadrează în cel de-al doilea grup, inclusiv cei care manifestă doar polipnee (20).

Măsurile profilactice trebuie extinse asupra celor care prezintă teamă de epidemie ca şi a acelora care nu au locuinţă „boschetarii" sau a celor cu handicap major (2).

Persoanelor asimptomatice care au avut contact strâns cu persoane infectate cu pestă pulmonară netratată în spital, se recomandă să primească profilaxie şi supraveghere pentru 7 zile (20) (tabelul 2).

Contactul strâns este definit ca un contact cu un bolnav de pestă pulmonară la mai puţin de 2 metri distanţă (20).

Controlul infecţiei

Contacţii apropiaţi primesc profilaxie şi nu se izolează; cei care refuză profilaxia de asemenea nu se izolează, dar sunt supravegheaţi îndeaproape în legătură cu apariţia tusei şi a febrei în următoarele 7 (şapte) zile după expunere şi trataţi imediat ce o astfel de simptomatologie apare.

Transmiterea pneumoniei pestoase a fost prevenită în epoca modernă prin purtarea măştii chirurgicale (2). Se pot adăuga alte

măsuri: purtarea halatelor, mănuşilor şi ochelarilor. Pentru laboratoare se aplică măsuri de protecţie de gradul 2 sau 3.

Cadavrele trebuie manipulate cu atenţie, de către personal bine instruit şi protejat, iar dacă familia acceptă şi este posibil trebuie incinerate. Dacă se efectuează necropsia, măsurile de protecţie sunt de gradul 3. Decontaminarea mediului înconjurător – Yersinia pestis nu formează spori, este sensibilă la lumina solară şi căldură încât nu supravieţuieşte îndelungat în mediul exterior (2).

În cazurile de atac biologic cu Yersinia pestis, aerosolii sunt deja răspândiţi cu mult timp în urmă faţă de apariţia primelor cazuri de pestă pulmonară.

BIBLIOGRAFIE

1. **Grand L, Chambell David** – Dennis Plaques and other Yersinia infections in Harrison's Principles of Internal Medicine. Medicine No.Graw-Hill 14th Edition 1998, ch 164, p. 975-982.
2. **Inglesby TV, Henderson DA Bartlett JG et al** – Plague as a biological weapon. JAMA, May 3, 2000, vol. 283, No. 17, p. 2281-2290.
3. **Păun L** – Pesta. Boli infecţioase tropicale. Editura Medicală, Bucureşti, 1979, p. 22-30.
4. **Dennis D, Meyer F** – Plague. In: Horsburyh CR, Nelson AM, Pathology of Emergy Infections Washington DC: ASM Press, 1997, 21-47.
5. **Perry RD, Fetheroton JD** – Yersinia pestis – ethiologic agent of plague. Clin Microbiol, Rev 1997, 10, 35-96.
6. **Cermin E Richard** – Pearson strong and Mass epidemic of plague, 1910-1911. J Hist Med Allied Sci, 1989, 44, 296-319.
7. **Slack P** – The black death past and present. Trans R Soc Trop Med Hig, 1989, 83, 461-463.
8. **Harris SH** – Factories of death. New York NY Rontledge, 1994, 78, 96.
9. **Allbeck K, Hendelman S** – Biohazard. New York NY Random House, 1999.
10. **Carus WS** – Bioterorism and biocrimes the delict use an biologic agents in the 20 Century. Washington DC, Center for Counterproliferations Research, National Defense University, 1995.
11. Health Aspects of Chemical and Biological Weapons. Geneva Swizeland: World Health Organization, 1970, 98-109.
12. **Speck RS, Wolohow H** – Studies on the experimental epidemiology of respiratory infections: experimental pneumonic plague in macaccus reshus. J Infect Dis. 1957, 100, 58-69.
13. **Wul TA** – Treatise on pneumonic plague. Geneva, Switzerland League Nations Health Organization, 1926.
14. **Alexic S** – Bockemuhl Yersinia and other enterobacteriaceae in Muray P Manual of Clinical Microbiology, Washington DC, American Society for Microbiology, 1999, 483-496.
15. **Butler T** – Yersinia species (including plague). In: Mendel GL, Bennet JE, Dohin R (eds): Principle and Practice of Infections Diseases. New York NY Churchil Livingstone, 1995, 2070-2078.
16. Institute of Medicine National Research Council Section and Management of Biological Agents. In: Chemical and Biological Terorrism: Research and Development to in prove Civilian Medical Response, Washington DC, National Academy Press, 1999, 95.
17. Scott JL, Finegold SM, Belkin GA et al – **A controled duble blind study of hematologic toxicity of cloramfenicol. N Engl J Med,** 1965, 272, 113-142.
18. **Watteberg K, Kelly HV, Angelus P** – Backstrom C the need for loading dose of gentamicin in neonates. Ther Emerg Marit 1989, 11, 16-20.
19. WHO expert comitee on plague: third report. Geneva, Switzerland World Health Organization, 1970, 1-25 Technical Report Series, 447.
20. American Public Health Association Plague. In: Beneson AS (ed): Control of Communicable Diseases Manual Washington DC, American Public Health Association 1995, 353-358.

Variola (Variola major)

Delimitarea noţiunii

Variola boală infecţioasă transmisibilă pe cale respiratorie, produsă de un virus ADN care face parte din familia virusurilor pox, se manifestă clinic în două variante:

1. variola major cunoscută sub numele de variolă, în care mortalitatea este de 30-40% în epidemii;
2. variola minor care evoluează cu manifestări clinice mai puţin severe şi mortalitate în epidemii de numai 1%.

Variola este o boală proprie omului (2), diagnosticul clinic se bazează pe caracterele erupţiei (1). În anul 1977, în urma unei campanii bine susţinute de organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), a fost depistat ultimul caz de variolă clinică, în Somalia. În anul 1980, OMS a confirmat „Eradicarea variolei în lume" şi a recomandat întreruperea programelor de vaccinare atât pentru populaţie cât şi pentru forţele armate (3), propunere care a fost acceptată de către toate guvernele lumii.

În prezent, datorită temerii (justificate!) privind recurgerea la virusul variolic ca „armă biologică", unele ţări reflectează la eventualitatea revizuirii acestei decizii. Mass-media internaţională a informat (decembrie 2002) comunitatea mondială cu privire la reluarea selectivă a programului de vaccinare antivariolică de către Statele Unite ale Americii pentru o parte dintre militarii expuşi la risc şi pompieri; populaţia se vaccinează doar la solicitare individuală.

Etiologia

Virusul variolic, virus DNA, face parte din genul Ortopoxvirusuri şi se caracterizează prin dimensiuni mari (200 nm diametru) şi mare complexitate structurală. Alte trei virusuri, care fac parte din acest gen, pot infecta omul (monkey pox, vaccinia şi

cowpox), pot produce leziuni cutanate, dar numai smallpox este transmis uşor interuman (1).

Monkey pox este o zoonoză strictă a zonelor ploioase din pădurile tropicale (5), vaccinia şi cowpox se transmit rar interuman (1).

În epidemii se întâlnesc două forme clinice principale de boală: variola major şi variola minor (alastrim); diferenţierea se face pe baza particularităţilor simptomatologiei (benignă în alastrim), erupţiei, mortalităţii sub 1% în alastrim (3) şi prin caracteristicile virusului (8); variola minor (alastrimul) a fost descris la început în Africa de Sud, apoi în America şi Europa.

Istoricul şi potenţialul ca armă biologică

Variola a fost utilizată ca armă biologică în războiul franco-indian, în America de Nord 1754-1796 (10); au murit mai mult de 50% din populaţia din triburile afectate. În anul 1796 Jenner demonstrează capacitatea de a oferi imunitate încrucişată cu variola prin infectarea cu cowpox (vaccinarea) şi respectiv reducerea ameninţării cu variola ca armă biologică (1).

După atestarea de către OMS a eradicării variolei (1977) şi renunţarea la vaccinarea antivariolică (1980), au fost distruse stocurile de virus variolic cu excepţia a două laboratoare de cercetare: Institute of virus. Preparations Moskow Rusia şi Center for Disease Control and Prevention (C.D.C.) în Atlanta SUA Ulterior (1999), OMS a extins recomandarea de a se distruge toate stocurile.

Există informaţii şi temeri că virusul variolic ar putea fi, în continuare, utilizat pentru preparare ca armă biologică (11, 12).

Patogenia

Virusul pătrunde în organism prin orofaringe sau mucoasa respiratorie (1, 2, 7), doza infectantă fiind de numai câţiva virioni (1, 11). În ziua a treia sau a patra se dezvoltă viremia asimptomatică după care virusul migrează din faringe în ganglionii limfatici, urmată de multiplicare în splină, măduva osoasă şi în continuare în ganglionii limfatici (1). În a opta zi apare viremia secundară urmată de febră şi toxemie (1). Virusul din leucocite se localizează în vasele mici ale dermului şi în submucoasa din orofaringe, iar apoi infectează celulele învecinate (1).

Manifestări clinice

La sfârşitul perioadei de incubaţie, în medie 12-14 zile (între 7 şi 14 zile), boala debutează cu: febră, adinamie, prostraţie, cefalee şi dureri dorsale (1), uneori dureri abdominale şi delir. Mucoasa cavităţii bucale şi faringiene este hipermică: pe piele apare rashul maculopapular care se extinde pe antebraţe, trunchi şi pe gambe. În următoarele două zile rashul devine vezicular şi apoi pustular. Pustulele sunt: rotunde, în tensiune şi încastrate adânc în derm; crustele se formează în a opta sau a noua zi de evoluţie a rashului (1). Dacă bolnavul evoluează spre vindecare, crustele se usucă, se desprind şi cad şi lasă cicatrice definitive (7).

Mucoasa cavităţii bucale şi faringiană se ulcerează din cauza absenţei stratului cornos, eliberând cantităţi mari de virus în salivă (1). Titrul virusului în salivă este foarte mare în prima săptămână de boală când şi infecţiozitatea este cea mai mare (1). Infecţiile secundare apar rar iar decesul care se produce de obicei în a doua săptămână de boală şi se datorează toxemiei, complexelor imunocirculante şi antigenelor variolice (3). Anticorpii neutralizanţi, detectabili din a şasea zi a erupţiei rămân la titruri înalte pentru mulţi ani (1).

Variola nu pune, în general, probleme de diagnostic clinic, dar în două dintre formele clinice, hemoragică şi malignă, diagnosticul întâmpină dificultăţi şi evoluţia este de obicei fatală.

Forma hemoragică apare predominant la femeile gravide; evoluţia este dominată de semne generale de severitate, prostraţie, febră înaltă, dureri abdominale, cefalee, apariţia unui eritem şi a hemoragiilor cutanate şi pe mucoase; decesul se produce în a şasea zi. Simptomatologia generală în formele clinice maligne, fatale, este similară; leziunile cutanate sunt confluente, evoluează încet, nu apare stadiul de pustule, rămân moi, turtite, catifelate. Dacă bolnavul evoluează favorabil, leziunile dispar încet fără să producă cruste; dacă evoluţia este severă, epidermul este eliminat.

Formele clinice determinate de variola minor evoluează mai puţin sever, cu semne generale mai blânde, şi cu rash mai puţin caracteristic.

Formele clinice medii se dezvoltă la persoane care mai deţin imunitate reziduală de la vaccinările anterioare.

Formele severe de boală sunt probabil asociate unor deficienţe imunitare (1). Vaccinarea persoanelor cu imunodeficienţe evoluează cu răspândirea leziunii iniţiale dată de vaccin, viremie persistentă şi infectarea secundară a mai multor organe (1). Aceeaşi evoluţie postvaccinală se dezvoltă la persoanele infectate HIV (13).

Diagnosticul

Descoperirea unui singur caz de variolă reprezintă o urgenţă şi trebuie atenţionate atât autorităţile naţionale, cât şi cele internaţionale.

Majoritatea cazurilor de variolă prezintă rash caracteristic care este distribuit centrifug, cu elemente mult mai dense pe faţă şi pe extremităţi (1). Leziunile care apar în 1-2 zile şi evoluează unitar, pe porţiuni limitate de piele, sunt în acelaşi stadiu (1, 7).

În varicelă, cu care este cel mai frecvent confundată variola, erupţia apare în valuri, la 2-3 zile, iar leziunile sunt în stadii diferite de evoluţie. Elementele eruptive în varicelă sunt mult mai superficiale şi nu apar pe palme şi piele (1, 7). Distribuţia elementelor eruptive este centripetă, cu cele mai multe elemente pe trunchi (1, 7).

Tabloul clinic în formele de variolă hemoragică şi malignă este necaracteristic pentru clinica variolei; diagnosticul acestor forme clinice este stabilit doar în cursul epidemiei de variolă în care apar formele clinice tipice (1). Formele clinice hemoragice se confundă cu meningococemia, leucemia acută, varicela hemoragică şi abdomenul acut (1).

Confirmarea cazurilor clinice se face prin teste de laborator; materialul necesar a fi examinat trebuie să se obţină cu respectarea normelor de recoltare, conservare şi transport, stabilite de laborator.

Testele rapide de diagnostic de laborator în variolă sunt efectuate în microscopia electronică asupra conţinutului lichid al veziculelor, pustulelor şi crustelor (1). Datorită faptului că ortopox virusurile au aceeaşi aparenţă în microscopia electronică, diferenţa între variolă, variola vacilor şi vaccin se face pe elemente de epidemiologie şi clinică (1). Diagnosticul definitiv se realizează prin cultivarea virusului pe culturi de celule sau membrana corioalantoidă a oului de găină urmate de tehnica PCR (1).

Vaccinarea preventivă

Datorită întreruperii vaccinării antivariolice în anul 1980, populaţia în întregul său nu este protejată. În aceste condiţii, autorităţile naţionale trebuie să decidă asupra reluării sau nu a vaccinării antivariolice în contextul epidemiologic actual şi ameninţării cu războiul biologic. În cazul în care se decide reluarea vaccinării antivariolice trebuie soluţionate următoarele probleme:

- Reluarea vaccinării se aplică întregii populaţii sau numai unor grupe la risc; selectarea celor care se vaccinează.
- Asigurarea materială şi tehnică pentru reluarea vaccinării (la dimensiunile stabilite).
- O lungă campanie mediatică pentru informarea populaţiei.
- Organizarea supravegherii evoluţiei postvaccinare a celor vaccinaţi.

Terapia după expunere

Terapia antivirală nu dispune în prezent de medicaţie eficientă; terapia cu tiosemicarbazomă, adeninarabinoză recomandată în unele studii (în anul 1960) nu a fost confirmată ulterior (1). Au fost totuşi comunicate (anul 1998) rezultate, pe culturi de ţesuturi, şoareci şi marmote de către John Huggins, care susţineau eficienţa preventivă a cidofovirului administrat în primele 1-2 zile după expunere. Nu există probe care să ateste superioritatea acestui medicament faţă de aplicarea vaccinării şi nici să compenseze necesitatea administrării i.v. a cidofovirului şi a toxicităţii renale pe care o induce (1).

Controlul infecţiei după expunere

Epidemia de variolă pune probleme dificile de combatere datorită abilităţii virusului de a se răspândi în populaţie înainte de a se instala protecţia oferită prin vaccinare, sau se realizează izolarea bolnavilor şi a contacţilor (1).

O diseminare a virusului variolic prin aerosoli chiar dacă nu reuşeşte decât îmbolnăvirea a 50-100 persoane în prima generaţie de cazuri, se extinde în populaţie cu un factor de 10 sau 20 ori chiar mai mare, cu fiecare generaţie de cazuri (3, 10). În aprecierea dinamicii epidemiei prin aerosoli trebuie să se ţină seama şi de faptul că virusul diseminat este total inactivat în două zile (1).

Bolnavii de variolă şi contacţii trebuie izolaţi; această măsură trebuie aplicată şi în spitale.

Întrucât contacţii nu transmit infecţia decât după un interval de patru zile de la apariţia febrei şi rashului, termometrizarea zilnică (seara) reprezintă o metodă eficientă de supraveghere.

Obiectivul izolării bolnavilor şi contacţilor în spital este greu de obţinut, iar standardele actuale pentru infecţii severe cu cale de transmitere respiratorie sunt practic irealizabile. Cu toate dificultăţile, în anumite limite, izolarea bolnavilor şi contacţilor trebuie realizate (1, 7). În aceste situaţii, condiţiile arhitectonice şi tehnice trebuie să asigure protecţia altor bolnavi şi a personalului. De obicei, se recurge la pavilioane şi spitale bine izolate şi la protecţia personalului cu uniforme adecvate, măşti, ochelari şi mănuşi. Măsuri de protecţie trebuie instituite şi pentru personalul din spălătorie şi laboratoare.

Întrucât în cazul unor epidemii extinse poate fi depăşită capacitatea de izolare a unităţilor sanitare se poate recurge, in extremis, la izolarea în familie, supravegherea contacţilor şi aplicarea terapiei la domiciliu, este o măsură mai ales de natură antiepidemică, nu şi curativă (1).

Vaccinarea antivariolică

Vaccinarea antivariolică a fost întreruptă în România la recomandarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) în anul 1988; în România nu există persoane expuse la risc (personal de cercetare în domeniul virusologiei cu ortopoxvirusuri). În condiţiile apariţiei riscului de dezvoltare a unor epidemii de variolă (utilizarea virusului variolic pentru a fi transformat în armă biologică de către alte state sau organizaţii teroriste), forurile sanitare (ştiinţifice şi organizatorice) au responsabilitatea să analizeze oportunitatea reintroducerii vaccinării antivariolice atât pentru militari cât şi pentru populaţia civilă.

Vaccinarea antivariolică a fost practicată cu succes de toate ţările care şi-au organizat programe de vaccinare, inclusiv în campania de eradicare a variolei. Există însă situaţii în care, datorită riscului de a se produce reacţii adverse, complicaţii după vaccinare, oportunitatea vaccinării să fie apreciată din punct de vedere al raportului risc/beneficiu. Administrarea vaccinului, concomitent

cu imunoglobulinele specifice vaccinale, poate reduce riscul până la acceptarea vaccinării, îndeosebi în epidemii (1).

Tehnica vaccinării: pe faţa externă a braţului stâng, regiunea deltoidiană; nu recomandăm administrarea pe faţa externă a coapsei, îndeosebi la fetiţe „din motive estetice – cicatricea postvaccinală", întrucât există riscul suprainfectării şi diseminării virusului vaccinal. Se dezinfectează zona cu tampon de vată cu alcool şi se aşteaptă să dispară urmele de alcool prin evaporare. În fiola de vaccin pregătit pentru vaccinare (conform instrucţiunilor fabricantului) se introduce un ac de seringă şi prin capilaritate se extrage o picătură, care e depusă pe pielea regiunii deltoidiene unde se doreşte să se facă vaccinarea.

Sprijinim braţul celui pe care îl vaccinăm, executăm rapid cu acul 15 înţepături prin picătura de vaccin pe o arie de 5 mm în diametru, destul de viguroase încât să apară urme de sânge în picătură după 15-30 secunde (1).

După vaccinare, excesul de vaccin este şters de pe braţ şi apoi toate ustensilele care au venit în contact cu vaccinul sunt colectate într-o pungă de plastic pentru a fi sterilizate (1).

După trei zile la locul în care s-a efectuat vaccinarea apare o papulă roşie care se transformă în veziculă în ziua a cincea; în a şaptea zi devine pustulă vaccinală ombilicată, compartimentată, cu conţinut tulbure (limfă), înconjurată de o areolă eritematoasă care continuă să se extindă în următoarele trei zile (1). Se adaugă limfadenopatia regională şi febra, mulţi copii (70%) au febră mai mare de 39° cu durată de 1-3 zile, între ziua 4 şi 14 de la vaccinare. Pustula se usucă treptat, devine neagră şi cade după trei săptămâni (1).

Reacţiile rapide în 48 de ore pot reprezenta reacţii de hipersensibilizare şi vaccinarea trebuie repetată (1).

Vaccinarea devine eficientă dacă a fost efectuată înainte de a patra zi după contact, dar se poate ca variola să evolueze mai puţin sever dacă este efectuată vaccinarea după încă două zile de la contact. Vaccinarea trebuie să includă personalul sanitar, poliţia, pompierii, personalul de la pompele funebre.

Complicaţiile vaccinării antivariolice, unitare ca manifestări clinice, diferă ca frecvenţă (1, 14). În tabelul 1 sunt prezentate datele înregistrate în Statele Unite (14).

Tabelul 1

Complicaţiile vaccinării antivariolice în Statele Unite pentru anul 1968. Centers for Disease Control and Prevention National Survey (14).

Vaccinare vârstă ani	Numărul estimat de vaccinări	Număr de cazuri						
		Encefalită postvaccinală[x)]	Vaccina extinsă (progresivă)[x)]	Eczema vaccinatum[x)]	Vaccină generalizată	Infecţii accidentale	Alte	Total
Vaccinare primară[+]	5.594.000	16 (4)	5 (2)	58	131	142	66	418
Revaccinare	8.574.000	0	6 (2)	8	10	7	9	40
Contacţi	... + +	0	0	60 (1)	2	44	8	116
Total	14.168.000	16 (4)	11 (4)	126 (1)	143	193	83	574

[x)] Datele în paranteză indică numărul deceselor atribuite vaccinării

[+] Datele includ şi pacienţi al căror status vaccinal (anterior) nu a fost cunoscut

[+??] Elipsa indică faptul că contacţii nu au fost vaccinaţi

a. *Encefalita postvaccinală* apare cu frecvenţa de 1/300.000 vaccinări şi numai la prima vaccinare; 25% din cazuri au decedat şi mulţi au rămas cu tulburări neurologice permanente (1). Primele semne au apărut între a 8-a şi a 15-a zi de la vaccinare cu următoarele manifestări clinice: febră, cefalee, vomă, somnolenţă şi uneori paralizii spastice, semne meningeene, comă şi convulsii. Lichidul cefalo-rahidian arată pleiocitoză. Recuperarea poate fi totală, cu paralizii reziduale sau alte semne ale SNC, uneori deces. Nu există tratament (1).

b. *Vaccina progresivă* (vaccinia gangrenosa) apare deopotrivă după prima vaccinare sau după revaccinare (1); este o complicaţie frecvent fatală printre cei care au depresiune imună. Leziunea produsă prin vaccinare nu se vindecă ci din contră progresează cuprinzând pielea din vecinătate, produce necroza ţesuturilor şi se răspândeşte în alte părţi ale pielii, oaselor şi viscerelor. Pentru terapie se recurge la imunoglobuline specifice antivaccinale; în ultima vreme s-a încercat asocierea acestora cu ribavirină (13).

c. *Eczema vaccinatum* evoluează uneori sever şi apare la persoane care prezintă concomitent sau au prezentat anterior eczemă. Leziunile vaccinale ale pielii se extind asupra

zonelor cutanate afectate de eczemă în totalitate sau în mare parte. Terapia se efectuează cu imunoglobuline specifice antivaccinale. (15).

d. *Vaccina generalizată* este, din punct de vedere clinic, o erupţie secundară, aproape întotdeauna consecutivă vaccinării primare, rezultată din diseminarea sanguină a virusului. Leziunile apar între a 6-a şi a 9-a zi după vaccinare şi sunt fie în număr mic, fie generalizate (13). În unele cazuri este necesară terapia cu imunoglobuline, specifice antivaccinale (15).
e. *Inocularea neglijentă a vaccinului.* Uneori apar transmiteri ale infecţiei la contacţii foarte apropiaţi sau autoinoculării pe faţă, pleoape, gură, regiunea genitală. În multe cazuri vindecarea apare spontan, dar în implantarea virusului periocular este necesară terapia cu imunoglobuline imune specifice antivaccinale (15).
f. *Alte complicaţii.* Diferite tipuri de erupţii au fost asociate cu vaccinarea; mai frecvent apare eritemul multiform de tip urticarian, maculopapular, eritematos, care dispare fără terapie (15).

Persoane expuse la risc special de a dezvolta complicaţii (1)

- Persoane care suferă de eczemă sau alte leziuni exfoliative ale pielii.
- Persoane care suferă de leucemie, limfoame sau neoplazii maligne generalizate, care au primit terapie cu agenţi alkylanţi, antimetaboliţi radiaţie sau doze mari de corticosteroizi.
- Persoane infectate HIV.
- Persoane cu imunodeficienţe ereditare.
- Gravidele.

Persoanelor cu contraindicaţii la vaccinarea antivariolică, care au fost în contact cu un bolnav de variolă sau cu o persoană care este la risc profesional, li se recomandă administrarea preventivă a imunoglobulinelor specifice antivaccinale concomitent cu vaccinul, în doză de 0,3 ml/kg. corp (1). Dacă nu dispunem de imunoglobuline specifice antivaccinale se apreciază raportul risc/beneficiu prin vaccinare.

Terapia complicaţiilor vaccinării antivariolice, cu imunoglobuline specifice antivaccinale (1)

Terapia cu imunoglobuline specifice antivaccinale se aplică în: vaccina progresivă (gangrenoasă), eczema vaccinatum, vaccina generalizată severă, infecţii perioculare în doze de 0,6 ml/kg.corp. Datorită faptului că doza totală rezultată poate fi destul de mare (42 ml pentru o persoană cu 70 kg), aceasta se divide în cantităţi mici pentru a fi administrată la 24-36 de ore. Administrarea poate fi întreruptă dacă apar ameliorări clinice (1). Din cauză că produsul este disponibil în cantităţi limitate, indicaţiile de terapie trebuie limitate la cazurile foarte severe (1).

Decontaminarea

Virusul vaccinal răspândit prin aerosoli şi nesupus acţiunii razelor ultraviolete poate persista 24 ore sau chiar mai mult (1,16). Se apreciază că virusul variolic are acelaşi comportament în condiţii similare (1,16).

Virusul vaccinei este complet distrus în 6 ore la temperaturi înalte (31-33°C) şi umiditate crescută (80%), la temperaturi scăzute (10-11°C) şi umiditate de 20%, 2/3 din aerosolii de vaccină nu supravieţuiesc peste 24 ore (16).

Transmiterea variolei la persoanele care lucrează în spălătoriile spitalelor, care îngrijesc bolnavii de variolă, este bine documentată (1,17) şi se apreciază că virusul rămâne viabil în materialele aduse la spălătorie pentru o perioadă lungă de timp (1, 17). Recomandarea este ca lenjeria de pat, de corp, hainele să fie autoclavate sau spălate în apă fierbinte la care se adaugă substanţe folosite la decolorare (cu conţinut în clor); pentru suprafeţele considerate contaminate cu virus se recurge la spălare cu dezinfectanţii standard utilizaţi în spitale: hipercloriţi, amonii quaternari (1).

În cruste, la umiditate relativă de 65% şi temperaturi de 35°C, virusul rezistă trei săptămâni (18); la temperatură de 26°C şi umiditate relativă (65%), 8 săptămâni, iar la umiditate scăzută sub 10%, 12 săptămâni (18).

Unele cercetări (19) susţin că au izolat virusul variolic din cruste care au fost păstrate într-un seif timp de 13 ani.

Nu este dovedit că acest virus legat în matricea de fibrină a crustelor ar fi infecţios (1). În plus, eradicarea variolei nu confirmă persistenţa, viabilitatea, infecţiozitatea virusului în cruste (3). Dacă virusul ar persista în natură, ar trebui să apară cazuri a căror sursă de infecţie ar rămâne nedescoperită (1).

Recomandări

1. Specialiştii în domeniu din Statele Unite ale Americii recomandă pentru SUA stocarea a cel puţin 40 miliarde de doze de vaccin antivariolic (1). Proporţional cu populaţia, România ar trebui să stocheze 4 miliarde de doze şi o unitate de producţie în aşteptare.
2. *Testarea potenţei vaccinului.* Unul dintre agenţii bioteroriştii cei mai periculoşi este virusul variolei mai ales după întreruperea vaccinării în condiţiile confirmării OMS de eradicare a bolii (1980). În aceste condiţii obţinerea vaccinului în cantităţile necesare întârzie reluarea vaccinării. Propunerea diluării vaccinului cu păstrarea potenţei epidemiologice (eficienţă de cel puţin 70% – „formarea veziculei de vaccină" şi revaccinarea celor ce nu au format vezicula de vaccină – ar duce la eficienţa vaccinării la 90%, similară celei obţinute cu vaccinul nediluat (22).

BIBLIOGRAFIE

1. **Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett GI et al** – Smallpox as a Biological Weapon. JAMA, 1999, 281, 2127-2137.
2. Harrison's principles in Internal Medicine. Fourteentht Edition McGraw Hill, 1998, p. 1095.
3. **Fenner F, Henderson DA, Arita I, Sazek L et al** – Smallpox and its Eradication. Geneva, Switzerland World Organization, 1988, 1460.
4. **Fenner F, Witte KR, Dumbelk E** – The Ortopoxviruses. San Diego, California, Acornic Press, 1988, 432.
5. **Jezeck Z, Fenner F** – Human monkeypox. Basel, Switzerland, S Karger, 1988.
6. **Beaglehale R, Bruta R, KIJ Ellatronu T** – Basic Epidemiology World Health Organization, Geneva, 1993.
7. **Păun L** – Variola. În: Boli infecţioase şi tropicale. Editura Medicală, Bucureşti, 1979, pag. 52.
8. **Exposito JJ, Knight JC** – Ortopox ADN a comparison of restriction profiles and mups virology. 1985, 143, 230-251.
9. **Chapin CV** – Variation in the type of infections diseases as shown by the hystory of smallpax in the United States 1895-1912. J Infect Dis, 1913, 13, 175-196.
10. **Steam EW, Steam AE** – The Effect of Smallpox on the Destiny on the Amerindian. Boston Mass Bruce Humphires, 1945.

11. **Wehle PF, Posch J, Richter KH, Henderson DA** – An airborne outbreak of Smallpox in German Hospital and its signifiance with respect to other recent outbreaks in Europe Bull World Health Organization, 1970, 43, 669-679.
12. **Allbuck Biohazard** – New York, NY Ramdom House Inc, 1999.
13. **Redfield RR, Wright CD, James VP, Iones ST, Brown C, Burke D** – Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (IV). New Engl J Med, 1987, 316, 673-676.
14. **Lane JM, Ruben FI, Neff JM, Millar JD** – Complications of smallpox vaccination 1968 national surveillance in the United States. New Engl J Med, 1969, 281, 1201-1208.
15. **Goldstein VA, Neff JM, Lande JM, Koplan I** – Smallpox vaccination reactions, prophylaxis and therapy of complications. Pediatrix, 1975, 55, 342-347.
16. **Harper GI** – Airborne microorganisms survival test with four viruses. J Hyg, 1961, 59, 479-486.
17. **Dixon CW** – Smallpox. London, England, J & A Churchill Ltd, 1962, 1460.
18. **Huq F** – Effect of temperature and relative humidity on variola virus in crusts. Bull World Health Organization, 1976, 54, 710-712.
19. **Walff HL, Croon JJ** – The survival of smallpox virus (variola minor) in natural circumstances. Bull World Health Organization, 1968, 38, 492-493.
20. **Hoshizume S, Yoshizawa H, Morita N, Suzuki K** – Proprities of attemuated mutant of vaccinia virus LC 16m8 derived from Lister strein in Quinom GV, and vaccinia virus as factor for vaccine antigen. Amsterdam, Netherlands, Elsevier Science Publishing, 1985, 87-99.
21. **Hiralama M** – Smallpox vaccination in Japan. In: Fukimy H ed. The vaccination. Theory and Practice International Medical Fundation of Japan, 1975, 113-124.
22. **Stephenson Ioan** – Smallpox vaccine Patency Tested. Am J Med Association, February 6, 2002, vol. 2, 87, no. 3, pag.575.

Tularemia (Francisella tularensis)

Delimitarea noţiunii

Tularemia este o zoonoză produsă de Francisella tularensis; oamenii de orice vârstă, sex sau rasă sunt susceptibili la această infecţie sistemică. Tularemia este în primul rând o boală a animalelor sălbatice, persistentă în mediul înconjurător la ectoparaziţi şi animale purtătoare (1). Infecţia umană este incidentală şi este transmisă de insecte prin înţepături; nu se transmite interuman (1). Au fost descrise epidemii în Europa de Est, Siberia, Scandinavia şi America de Nord (1).

Boala este caracterizată prin manifestări clinice variate: cel mai frecvent prin ulceraţie la locul de inoculare, cu limfadenopatii şi limfangită. Manifestările sistemice, inclusiv pneumonia şi forma tifoidică pun probleme dificile de diagnostic. Tularemia, ca boală, atât în regnul animal cât şi la om are o foarte mare potenţialitate de evoluţie (2).

Potenţialul tularemiei ca armă biologică este susţinut de existenţa particularităţilor biologice ale agentului etiologic Francisella tularensis.

- Rezervor natural extins.
- Căi numeroase de transmitere a infecţiei.
- Doză minimă infectantă foarte mică: mai puţin de 10 microorganisme pentru a produce infecţie şi boală (1).
- Evoluţie severă la om, chiar fatală (3).
- Vaccinare cu rezultate modeste în cazul răspândirii tularemiei prin aerosoli (10).

În anul 1969, Comitetul de experţi OMS estima că răspândirea prin aerosolizare a 50 Kg de cultură de Francisella tularensis virulent (tipul A) deasupra unui oraş de 5 milioane de locuitori ar produce 250.000 de cazuri de incapacitate (infecţii şi îmbolnăviri) şi 19.000 de decese (10); boala ar persista mai multe săptămâni (1).

Utilizând acest model ca bază de calcul, Centrul de Control Prevenţie al Bolilor Atlanta, Georgia SUA (CDC) a estimat impactul economic la 5,4 miliarde de dolari SUA pentru fiecare 100.000 persoane expuse (11).

Francisella tularensis a fost considerată şi studiată ca un agent biologic cu potenţial important de a fi utilizat ca armă biologică şi chiar utilizată, ca atare, în cursul celui de-al doilea război mondial pe frontul sovieto-german (7).

Istoric

Tularemia a fost semnalată, ca infecţie asemănătoare pestei la rozătoare, în anul 1911 (1); în scurt timp a fost descrisă ca boală umană (1), iar între anii 1930 şi 1940 au fost descrise epidemii hidrice în Europa şi U.R.S.S. (4) şi în Statele Unite (5).

Preocupările privind infecţia cu *Francisella tularensis* au continuat concentrându-se asupra patogeniei, preparării de vaccin (cu rezultate îndoielnice), sensibilităţii la antibiotice (1), dar şi a transmisibilităţii pe cale respiratorie (1). Sunt citate studii de inginerie genetică pentru realizarea unor suşe rezistente la antibiotice (7).

Etiologia

Francisella tularensis este un cocobacil, mic, imobil, aerobic, gram-negativ (1). Are o anvelopă subţire, formată din lipopolizaharide, nu produce spori, supravieţuieşte săptămâni la temperaturi scăzute în apă, sol umed, fân, paie şi în carcasele de animale în descompunere (14).

Există două subspecii de Francisella tularensis: tipul A (Biovar tularensis) izolat mai frecvent în America de Nord, are virulenţă înaltă pentru om şi animale, produce acid din glicerol, are activitate de citrulinureidază; tipul B, relativ avirulent, nu produce acid din glicerol şi nu are activitate de citrulinureidoză (1). În Europa şi Asia predomină tipul B cu toate că în ultimii ani a fost izolat şi tipul A (biovar tularensis) (1, 19).

Au fost obţinute prin inginerie genetică suşe de Francisella tularensis rezistente la streptomicină, ceea ce permite concluzia că prin manipulare în laborator se poate amplifica virulenţa acestui germene (1, 7).

Epidemiologie

Tularemia apare deopotrivă în America de Nord, Europa şi Asia, evoluând endemic în toate zonele geografice inclusiv în Peninsula Scandinavă (1).

Tularemia este în principal o infecţie care se dezvoltă în mediul rural, dar în mod excepţional poate apărea şi în mediul urban (12, 13).

Francisella tularensis este întâlnită la multe animale, în multe habitaturi şi poate fi recuperată din apă, sol şi vegetale (14). Rezervorul natural al infecţiei este reprezentat de o mare varietate de mamifere mici: şoareci, şobolani de apă, veveriţe, iepuri. Aceste mamifere mici sunt infectate prin înţepături de către căpuşe, purici şi ţânţari şi prin contact cu mediul înconjurător contaminat. Ciclurile enzootice nu sunt anunţate prin nici un eveniment, dar mortalitatea printre animale poate prevesti apariţia epidemiilor umane (1).

Infectarea omului se produce în moduri variate: prin înţepături de artropode, contactul cu ţesutul şi lichidele animalelor infectate, contactul direct cu apa sau consumul de apă contaminată, hrană, ori inhalarea aerosolilor infectaţi (1).

Susceptibilitatea este generală, indiferent de vârstă şi sex. Bărbaţii adulţi, vânători, măcelari, agricultori, vânătorii de animale cu blană sunt mai expuşi (1).

Personalul de laborator este expus infectării în cursul manipulării materialelor infectate sau prin inhalarea aerosolilor (1).

Transmiterea interumană nu a fost documentată.

Transmiterea naturală a tularemiei pe cale respiratorie a fost documentată prin studiul unei epidemii de tularemie la o fermă cu activitate extensivă în Suedia (15, 16), cauzată de Francisella tularensis tip B, transmisă prin inhalaţia Francisella tularensis în cursul muncii la fermă (1). Simptomatologia a fost dominată de: febră, oboseală, frisoane, cefalee şi astenie; numai 10% dintre bolnavi au prezentat simptome de pneumonie (dispnee şi dureri toracice). Terapia etiologică a fost efectuată cu tetraciclină şi nu au fost înregistrate decese (1). Cazurile severe de tularemie prin inhalaţie se datorează tipului A şi se manifestă prin semne radiologice de pneumonie, dar cu manifestări clinice puţine. Francisella tularensis poate infecta ochii – tularemie oculară (26%), poate penetra pielea lezată – tularemie ulceroglandulară (12%) sau numai glandulară (ganglion limfatic implicat); tularemie orofaringiană cu hipertrofia ganglionilor cervicali (1).

Tularemia consecutivă utilizării Francisella tularensis ca armă biologică

Deşi tularemia poate fi transmisă ca armă biologică pe mai multe căi, cea care are cel mai mare impact asupra populaţiei civile şi sănătăţii publice este cea aeriană (prin aerosoli) (1). Diseminarea prin aerosoli a Francisella tularensis poate fi urmată de apariţia unui număr mare de cazuri după un interval de 3-5 zile (limitele incubaţiei 1-14, zile) cu dezvoltarea pleuropneumoniei în zilele şi săptămânile care urmează (1). În acest stadiu este greu de discriminat între un atac cu arme biologice – Francisella tularensis – şi un alt tip de epidemie dezvoltată natural ca gripa sau pneumoniile atipice (1).

Debutul brusc, cu un mare număr de cazuri acute care progresează rapid de la afecţiuni acute ale tractului respirator superior şi bronşită la pleuropneumonie severă şi infecţii sistemice, afectând printre alţii persoane tinere, adulte şi copii poate sugera existenţa unui atac cu arme biologice (tabelul 1).

În această etapă este necesar să se obţină probe epidemiologice, clinice, microbiologice, pe baza cărora să se realizeze diagnosticul diferenţial între tularemie şi pestă, antrax pulmonar şi febra Q. Se suspectează tularemia atunci când progresia epidemiei este înceată şi nu se înregistrează o mortalitate înaltă spre deosebire de pestă şi antraxul pulmonar transmis pe cale respiratorie după aerosolizare. Pesta progresează foarte rapid către pneumonie severă însoţită de hemoptizie, insuficienţă respiratorie sepsis şi şoc (17).

Antraxul transmis prin inhalaţia sporilor sub formă de aerosoli prezintă semne radiologice diferenţiatorii: afectarea semnificativă simetrică a mediastinului şi absenţa bronhopneumoniei (18). În acelaşi timp bolnavii de antrax pot evolua cu manifestări toxice fulminante fatale în ciuda terapiei cu antibiotice (10).

Diagnosticul de laborator în pestă şi antrax se poate stabili într-un interval de timp scurt, în timp ce izolarea şi identificarea F. tularensis necesită mai multe săptămâni (1).

De îndată ce cazurile de tularemie transmisă pe cale respiratorie au fost confirmate, semnele epidemiologice susţin un atac bioterorist (1).

Debutul brusc cu un singur vârf epidemic sugerează o singură expunere la agentul etiologic fără cazuri secundare. Numărul de

Tabelul 1

Diagnosticul Tularemiei inhalaţionale după utilizarea acesteia ca armă biologică (1)

Semne clinice
Debut brusc al unei boli acute febrile, apărută concomitent la mai mulţi pacienţi, manifestată prin: faringită, bronşiolită, pneumonie, pleurită, adenopatie hilară; lipsa tratamentului poate favoriza apariţia septicemiei şi a sindromului de răspuns inflamator.
Epidemiologie
Izvorul epidemiei poate fi urban, fără legătură cu agricultura. Evoluează ca o boală respiratorie severă, neaşteptată, apărută la persoane altminteri sănătoase. Riscul de îmbolnăvire este direct proporţional cu gradul de expunere, fără legătură cu vârsta sau sexul.
Microbiologie
Depistarea (direct) în secreţiile respiratorii a unui cocobacil mic gram negativ; se pot face, de asemenea, culturi din spută, secreţiile traheobronşice şi sânge, pe medii îmbogăţite cu cysteină; poate fi testată sensibilitatea izolatelor. În laboratoarele de referinţă se recurge, pentru identificarea izolatelor, în primul rând la tehnica directă cu anticorpi fluorescenţi. Alte tehnici rapide: PCR şi detecţia antigenului. Prin metoda microaglutinării se pot detecta anticorpii începând cu a zecea zi după debutul bolii. Testele de virulenţă şi caracterizare genetică moleculară se practică numai în laboratoare specializate.
Anatomie patologică
Semnele histologice ale necrozei supurative acute sunt urmate de reacţii granulomatoase. Organele ţintă: plămânii, ganglionii limfatici, splina, ficatul şi rinichii.
Radiologia
Infiltratele peribronhiale dau naştere la bronhopneumonie în 1 sau mai mulţi lobi însoţită adesea de revărsate pleurale şi hipertrofia ganglionilor hilari. Simptomatologia poate fi minimă sau absentă cu unul sau mai multe infiltrate mici, discrete, pulmonare sau leziuni granulomatoase ale parenchimului pulmonar sau ale pleurelor.

cazuri depinde de intensitatea şi durata contactului cu sursa şi este nediferenţiat pe sexe şi vârste (tabelul 1).

Întrucât tularemia evoluează mai ales în mediul rural, apariţia unui „număr mare de cazuri" în mediul rural sugerează un eveniment intenţionat (1).

Patogenia

Francisella tularensis poate infecta omul prin piele, mucoase, tractusul gastro-intestinal şi plămân; este un germene facultativ intracelular care se multiplică în macrofage (1, 20). Organele ţintă sunt reprezentate de ganglionii limfatici, plămânii şi pleură, splina, ficatul şi rinichiul (21).

Bacilii inoculaţi în piele sau mucoase se multiplică şi se răspândesc în ganglionii limfatici, unde se multiplică în continuare şi pot fi diseminaţi în organe (21).

În stadiul precoce al bolii bacteriemia este frecventă.

Reacţia tisulară iniţială este focală, intens supurativă, necrozantă, constând în acumulare mare de leucocite polimorfonucleare, urmată de invazia macrofagelor, celulelor epiteloide şi limfocite. Leziunile supurative devin granulomatoase iar examenul histopatologic al granulomului evidenţiază: necroză centrală, uneori o zonă cazeificată, înconjurată de celule epiteloide, celule multinucleate gigante şi fibroblaste aranjate radial, tipic pentru alte granuloame din tuberculoză şi sarcoidoză (1, 21).

Persoanele care au suferit o expunere la F. tularensis prin inhalaţie dezvoltă o inflamaţie hemoragică a căilor aeriene superioare la debutul bolii care progresează la bronhopneumonie (22). Simfiza pleurală, revărsatul pleural, limfadenopatia hilară sunt semne radiologice frecvent întâlnite (1).

Manifestările clinice

În funcţie de virulenţă, doza infectantă şi poarta de intrare în organism formele clinice primare de tularemie sunt următoarele: ulceroganglionare, ganglionare, oculoganglionare, orofaringiane.

Debutul tularemiei este de obicei brusc cu febră (38-40°C), coriză şi dureri faringiene; uneori se asociază frisoane, disocierea între puls şi temperatură. Poate apărea tuse seacă slab productivă, dureri retrosternale însoţite sau nu de semne obiective de pneumonie, dispnee, tahipnee, sputăpurulentă, hemoptizie. Pot apărea semne digestive: greaţa, voma şi diareea. Boala continuă cu febră şi frisoane, oboseală, anorexie şi pierderea în greutate. Bolnavii rămân la pat chiar şi după ce terapia cu antibiotice a început. Dacă nu se instituie terapia, adeseori simptomele persistă şi după mai multe săptămâni, uneori luni, însoţite de debilitate progresivă. Oricare formă clinică primară de tularemie se poate complica prin diseminarea hematogenă şi apariţia secundară a pleuropneumoniei, septicemiei şi mai rar a meningitei (24). Înainte de apariţia antibioticelor, mortalitatea generală în tularemia determinată de subtipul A (cu virulenţă crescută) determina decese între 5-15%,

iar în formele severe (pneumonice şi sistemice) între 30-60% (1). Infecţia cu tipul B (mai puţin virulent) evoluează rar fatal (1).

a. Tularemia ulceroganglionară apare prin manipularea carcaselor infectate sau după înţepătura artropodelor; la locul înţepăturii apare o papulă care se însoţeşte curând de semne de generalizare, se pustulizează şi se ulcerează în câteva zile de la apariţie. Ulceraţia este moale, nedureroasă şi se poate acoperi cu o escară. În câteva zile de la apariţia papulei se pot hipertrofia ganglionii regionali, pot deveni fluctuenţi şi se pot ulcera (1).
b. Tularemia oculoganglionară apare după contaminarea ochiului; ulceraţia apare pe conjunctivă, este însoţită de chemozis important, vasculită şi limfadenopatie regională.
c. Tularemia ganglionară se manifestă clinic prin limfadenopatie fără ulcer.
d. Tularemia orofaringiană urmează după consumul de apă contaminată, consumul de hrană contaminată, uneori prin inhalarea picăturilor sau aerosolilor contaminaţi (5). Poate apărea stomatita, dar mai frecvent faringita şi amigdalita, uneori ulceraţia. Se pot adăuga limfadenită regională importantă şi limfadenopatie retrofaringiană.
e. Forma pneumonică a tularemiei apare consecutiv inhalării aerosolilor contaminaţi sau prin diseminarea hematogenă. Se consideră că tularemia produsă prin răspândirea de aerosoli poate fi suspectată după apariţia unei boli acute, caracterizată prin mai multe simptome, dintre care următoarele: faringită, bronşiolită, pleuropneumonie, limfadenită hilară, însoţite de manifestări variate ale unei boli sistemice. Expunerea la infecţie prin inhalaţie produce iniţial un tablou clinic de boală sistemică fără semne de boală respiratorie. Primele semne radiologice în cursul pneumoniei prin inhalare pot fi: infiltrate peribronşice, care afectează în evoluţie unul sau mai mulţi lobi şi adesea sunt însoţite de revărsate pleurale şi limfadenopatii (1), uneori simptomatologia radiologică pulmonară este discretă.
f. Forma tifoidică se prezintă ca o infecţie sistemică cu febră şi alte semne constituţionale, fără leziuni cutanate, mucoase fără limfangită regională; uneori semnele clinice sunt: diareea şi durerile abdominale.
g. Tularemia septicemică este potenţial severă şi cu mortalitate mare (1). Ca şi în tularemia tifoidică predomină semnele

nespecifice: febră, dureri abdominale, diaree şi vărsăturile pot fi frecvente la debut, bolnavul are aspectul unui intoxicat şi evoluează cu confuzie şi comă.

Dacă tratamentul nu intervine prompt, apare şocul septic şi alte complicaţii inflamatorii, se pot dezvolta: coagulare diseminată intravasculară, sângerări, insuficienţă respiratorie acută şi insuficienţă organică (25).

Diagnostic

Tularemia umană este diagnosticată foarte rar (1), întrucât diagnosticul de laborator nu este larg răspândit. Apariţia unui număr mare de cazuri de pneumonie cu particularităţi epidemiologice ar trebui să genereze suspiciunea (tabelul 1). Clinicienii trebuie să intre în alertă la apariţia unui număr mare de cazuri de pneumonie atipică, pleurită şi adenopatie hilară (1).

Identificarea F. tularensis în laboratoarele de rutină poate fi omisă sau întârziată; este de competenţa clinicienilor şi epidemiologilor să suspicioneze infecţia cu F. tularensis şi să solicite izolarea şi identificarea în eşantioanele transmise laboratorului, îndeosebi când suspiciunea clinică şi epidemiologică sugerează un act de bioterorism.

Francisella tularensis poate fi identificată prin examinare directă a secreţiilor exudatelor, sau în materialul recoltat la biopsie, recurgându-se la tehnicile cu anticorpi fluorescenţi şi coloraţie imunohistochimică.

Dezvoltarea F. tularensis în culturi reprezintă modalitatea tehnică pentru un diagnostic definitiv; mediile speciale de cultură sunt însămânţate cu: lichidul de spălătură faringiană, spută şi chiar din aspiratul gastric în tularemia transmisă pe cale respiratorie. F. tularensis poate fi izolată în mod excepţional prin hemocultură pe medii speciale.

Serologia se poziţionează tardiv, începând cu ziua a 10-a de evoluţie, şi poate fi utilizată în supravegherea epidemiologică.

Tratamentul

Tratamentul etiologic în unităţi de îngrijire a bolnavilor este recomandat în tabelul 2.

Streptomicina este medicamentul de elecţie; Gentamicina care este prezentă curent în farmacii şi poate fi administrată intravenos

Tabelul 2

Tratamentul bolnavilor cu diagnosticul de tularemie în unităţi de îngrijire a bolnavilor[x] (1)

Adulţi

Alegerea preferată:

Streptomicină 1 g i.m. de 2 ori pe zi

Gentamicină 5 mg/kg i.m. sau i.v. o dată pe zi +

Alternativă:

Doxaciclină, 100 mgr i.v. x 2 pe zi

Cloramfenicol 15 mg/kg i.v. x 4 ori/zi +

Ciprofloxacină 400 mgr i.v. x 2 ori/zi +[++]

Copii

Alegerea preferată:

Streptomicină 15 mgr/kgr i.m. pe zi (nu se depăşesc 2 gr/zi)

Gentamicină 2,5 mgr/kgr i.m. sau I.V. X 3/zi+

Alternativă:

Doxaciclină, dacă greutatea = 45 kg: 2,2 mg/kg i.v. de două ori/zi

Cloramfenicol 15 mg/kg i.v. de 4 ori/zi +

Ciprofloxacină 15 mg/kg i.v. de 2 ori/zi +[++]

Gravide

Alegere preferată:

Gentamicină 5 mg/kg i.m. sau i.v. o dată pe zi +

Streptomicină 1 g i.m. de 2 ori pe zi

Alternativă:

Doxaciclină 100 mg i.v. de 2 ori pe zi

Ciprofloxacină 400 mg i.v. de 2 ori/zi +

x) Tratamentul cu Streptomicină, Gentamicină şi Ciprofloxacin se continuă pe durata a 10 zile; tratamentul cu doxaciclină sau cloramfenicol se continuă pe durata de 14 zile. Persoanele care au început tratamentul cu Doxaciclină, Cloramfenicol sau Ciprofloxacin i.m. sau i.v. pot să treacă la administrarea orală dacă evoluţia clinică permite

\+ Nu este aprobată

++ Doza de Ciprofloxacin nu trebuie să depăşească 1 g/zi la copii.

este o alternativă acceptabilă. Tratamentul cu aminoglicozide durează 10 zile. Tetraciclina şi Cloramfenicolul (bacteriostatice) pot fi utilizate, dar performanţele sunt limitate: apar recăderi sau chiar ineficienţă iniţială. Ciprofloxacina este, de asemenea, activă pentru copii, cât şi pentru adulţi; durata tratamentului este de 10 zile.

Persoanele care au început tratamentul parenteral cu doxaciclină, ciprofloxacină sau cloramfenicol pot continua cu preparate de administrare orală dacă evoluţia clinică permite. Betalactaminele şi macrolidele nu sunt recomandate pentru tratamentul etiologic al tularemiei.

Copiii

La copii streptomicina şi gentamicina sunt recomandate ferm; doxaciclina, ciprofloxacina şi cloramnicolul reprezintă o alternativă.

Tratamentul etiologic în condiţii de infectare în număr mare de persoane şi după expunere la infecţie

Doxaciclina şi ciprofloxacina, administrate oral, sunt preferate, atât pentru adulţi, cât şi pentru copii (tabelul 3).

Ciprofloxacina nu trebuie să depăşească 1 g/zi la copii. Raportul risc/avantaj în administrare pe durată scurtă a doxaciclinei şi fluorochinolonelor este favorabil. Supravegherea sensibilităţii – rezistenţei F. tularensis la antibiotice în tratamentul de masă obligă la corectări conform rezultatelor obţinute.

Tratamentul etiologic la persoane în condiţii speciale

Gravidele

Se aplică recomandările din tabelul 2, întrucât terapia etiologică se administrează pe durată scurtă; alternativa la gentamicină este ciprofloxacina.

Persoanele imunodeprimate

Tratamentul recomandat este cel cu bactericide (streptomicină şi gentamicină), alternativa: ciprofloxacina.

Terapia cu antibiotice după expunere. Persoanele care au început tratamentul cu streptomicină, gentamicină, doxaciclină sau

Tabelul 3

Tratamentul bolnavilor cu diagnosticul de tularemie, în număr mare, şi profilaxia după postexpunere[x] (1)

Adulţi
Alegerea preferată:
Doxaciclină 100 mg oral de 2 ori pe zi
Ciprofloxacin 500 mg oral de 2 ori pe zi +
Copii
Alegerea preferată:
Doxaciclină, dacă greutatea ≥ 45 kg 100 mg oral de 2 ori pe zi; dacă este < 45 kg 2,2 mg/kg oral de 2 ori pe zi
Ciprofloxacin 15 mg/kg oral de 2 ori pe zi +[+]+
Gravide
Alegerea preferată:
Ciprofloxacin 500 mg oral de 2 ori pe zi +
Doxaciclină 100 mg oral de 2 ori pe zi

[x] Un antibiotic potrivit pentru vârsta pacientului ar putea fi ales dintre alternative. Durata terapiei din tab.3 este de 14 zile.

\+ Nu există aprobare

[+]+ Dozajul Ciprofloxacinei nu trebuie să depăşească 1 g/zi la copii

ciprofloxacină în perioada incubaţiei îl continuă timp de 14 zile şi pot fi protejate împotriva apariţiei infecţiei simptomatice (1).

În cazul unui atac cu aerosoli de F. tularensis se face profilaxia cu doxaciclină şi ciprofloxacină pe durata a 14 zile (tabelul 3). În cazurile în care atacul cu arme biologice „a fost acoperit" şi este diagnosticat, numai după ce apar îmbolnăviri persoanele expuse trebuie să-şi supravegheze atent febra.

Persoanele la care apare febra, indiferent de cauză sau după semne clinice care sugerează gripa, în următoarele 14 zile după presupusul atac cu arme biologice vor începe tratamentul etiologic, urmând recomandările din tabelele 2 şi 3.

Pentru personalul de laborator la care riscul infectării este foarte mare (accident de centrifugă sau înţepătură) se recomandă profilaxia orală cu antibiotice. Dacă riscul este mic se recomandă supravegherea atentă a febrei. Nu se recomandă profilaxia personalului sănătos în contact strâns cu bolnavii, întrucât tularemia nu se transmite interuman.

Tratamentul simptomatic şi de susţinere este aplicat diferenţiat celor 7 forme clinice sub care poate evolua clinic infecţia cu Francisella tularensis, inclusiv tehnicile de terapie intensivă.

Vaccinarea este controversată. Se recomandă totuşi vaccinarea personalului de laborator care asigură permanent, în laboratoare specializate, diagnosticul etiologic al tularemiei.

Controlul infecţiei

Întrucât tularemia nu se transmite interuman se vor aplica, în spitale, măsurile standard antiepidemice. Pentru personalul de laborator se recomandă asigurarea protecţiei BSL2. Suprafeţele de lucru se decontaminează cu dezinfectanţi obişnuiţi pe bază de clor.

BIBLIOGRAFIE

1. **David T, Deni I, Inglesby V Thomas, Henderson A Donald et al** – Tularemia as a biological weapon. Medical and Public Health Management. JAMA, 2001, 285, 2763-2773.
2. **Parker RR** – Recents studies of tick born disease mode at the United States Public Health Services Laboratory at Hamilton Montane in Proceduring of the Fifth Pacific Congress, 1934, 3367-3374.
3. **Francis E** – Tularemia. JAMA, 1925, 1243-1250.
4. **Karpoff SP, Antononoff NI** – The spread of tularemia through water as a new factor in its epidemiology. J Bacterial, 1936, 32, 243-258.

5. **Francis E** – Sources of infection and seasonal incidence of tularemia in man. Public Health Rev, 1937, 52, 103-113.
6. **Harris S** – Japanese biological warfare research on humans a case study of microbiology and ethics. Ann NY Acad Sci 1992, 666, 21-52.
7. **Allbeck K** – Biohazard. New York, NY Random House, 1999, 29-38.
8. **Christopher GW, Cieslak TJ, Plavin JA, Eitzen EM** – Biological warfare a historical perspective. JAMA, 1997, 278, 412-417.
9. **Christopher GW, Cieslak TJ, Plavin JA, Eitzen EM** – Biological warfare a historical perspective. JAMA, 1997, 278, 414, tab. I.
10. **Franz DR, Iahring PB, Friedlander AM et al** – Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. JAMA, 1997, 278, 399-411.
11. **Kaufman AF, Meltzer MI, Schmid GP** – The economic impact of a bioterrorist attack: ar prevention and postattack interventions – programs justifiable. Emerg Infect Dis 1997, 3, 83-94.
13. **Mortone Mashall LW, Kaufmann AF, Hobbs JH, Levy ME, Tularemia pneumonia in Washington DC** – A Report of three cases with comune source exposures. JAMA 1973, 226, 149-152.
14. **Gelman AC** – The ecology of tularemia in May JM, studies in disease ecology. New York Hofner Publishing Co, 1961, 89-108.
15. **Christenson B** – An outbreack of tularemia in Northern Part of Central Sweden. Scand J Infect Dis, 1984, 16, 285-290.
16. **Dahlstrand S, Ringentz O** – Zetterberg Airborne Tularemia in Sweden. Scand J Infect Dis, 1971, 3, 7-16.
17. **Inglesby TV, Dennis DI, Henderson DAet al** – For the working group on civilien biodefense plague as a biological weapon medical and public health management. JAMA, 2000, 283, 2281-2290.
18. **Inglesby TV, Dennis DI, Henderson DA et al** – For the working group on civilien biodefense antrax as a biological weapon medical and public health management. JAMA, 1999, 281, 1735-1745.
19. **Gurlcova D** – First isolation of Francisella tularensis subspecies tularemis in Europe. Eur J Epidemiol, 1998, 19, 797-802.
20. **Fortier AH, Green SJ, Palsinelli T et al** – Life and death of an intracelular patogen Francisella tularensis and the macrophagel. Immunol Ser, 1994, 60, 349-361.
21. **Lille RD, Francis RI** – The pathology of tularemia. Washington DC, US Goverment Printing Office, 1937, 1-81.
22. **Syrjala H, Sutinam S, Jakinen K, Nicminen P, Tunponen P, Salminen A** – Bronhial changes in airbornetularemia. J Laringol Otol, 1986, 1169-1176.
23. **Puken RI, Stuart BM** – Tularemia, analysis of 23 cases. JAMA, 1945, 129, 495-500.
24. **Cross JT, Penn RL** – Francisella tularensis (tularemia). In: Mendel GL et al (eds): Principles and practice of infections diseases. Philadelphia, Pa, Churchill Livingstone, 2000, 2393-2402.
25. **Sundderayna EV, Hutter J, Marlenfeld D** – Acute respiratory pneomonie distress syndrome, secondary to tularemia. Arch Intern Med, 1985, 145, 1435-1437.

Febra hemoragică virală (Filovirusuri: Ebola, Marburg; Arenavirusuri: Lassa, Machupo)

Delimitarea noţiunii

Agenţii etiologici ai febrei hemoragice sunt reprezentaţi de un grup de virusuri care aparţin familiilor: Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae şi Flaviviridae (tabelul 1) (1, 4), din punct de vedere clinic virusurile nominalizate produc febră şi hemoragie (1, 2, 3, 4).

Virusurile care induc febra hemoragică se transmit la om prin contact cu rezervorul animal natural sau cu artropodele transmiţătoare (vectori); rezervorul natural sau vectorii pentru virusurile Ebola şi Marburg nu sunt cunoscuţi (4).

Modul de transmitere, manifestările şi evoluţia clinică diferă după tipul de virus implicat, factorul comun îl reprezintă „Sindromul febrei hemoragice" (1, 2, 3, 4).

Informaţiile clinice şi epidemiologice sunt limitate; epidemiile apar sporadic, surprinzător, dezvoltă un număr mic de cazuri clinice; în tabelul 1 sunt prezentate date sintetice privind febra hemoragică (1, 2, 3, 4).

Numai o parte dintre virusurile febrei hemoragice sunt considerate că pot fi transformate în arme biologice, acelea care îndeplinesc următoarele criterii (4):

a. Morbiditate şi mortalitate mare.
b. Transmiterea interumană.
c. Doză infectantă mică şi infecţiozitate mare prin diseminare în aerosoli şi cu abilitate pentru a produce epidemii mari.
d. Nu există vaccin eficient sau este disponibil numai în cantităţi mici.
e. Capabil să producă anxietate printre personalul implicat în sănătatea publică.

f. Agentul patogen existent în natură sau posibil de obţinut toxina.
g. Uşurinţa de a fi produs pe scară mare.
h. Stabilitatea în mediul exterior.
i. Cercetări anterioare pentru utilizarea ca armă biologică.

Unele dintre virusuri, agenţi etiologici ai febrei hemoragice, îndeplinesc condiţiile şi induc riscuri majore de a fi transformate în arme biologice: *Filoviride* (virusurile Marburg şi Ebola); *Arenaviride* (Virusurile febrei de Lassa şi Arenaviridele lumii noi); *Bunyaviride* (virusul febrei Văii Rift); *Flaviviride* (Virusurile: febrei galbene, febrei hemoragice OMSK, bolii din Pădurea Kyasanur – Sudul Indiei). Alte virusuri, deşi fac parte dintre agenţii etiologici ai febrei hemoragice, nu au fost incluşi printre cei care pot fi

Tabelul 1
Virusurile Febrei Hemoragice* (4)

Familia	Genul	Virusul	Boala	Vector în natură	Distribuţie geografică
Filoviride	Filovirus	Ebola +	Febra hemoragică Ebola	Necunoscut	Africa
		Marburg	Febra hemoragică Marburg	Necunoscut	Africa
Arenaviride	Arenavirus	Lassa	Febra Lassa	Rozător	Africa de Vest
		Arenaviridele lumii noi #	Febra hemoragică a lumii noi	Rozător	Americile
Buniaviride	Nairovirus	Febra hemoragică Crimeea-Congo	Febra hemoragică Crimeea-Congo	Căpuşe	Africa, Asia Centrală, Europa de Est, Estul mijlociu
	Phlebovirus	Febra Văii Rift	Febra Văii Rift	Ţânţarul	Africa, Arabia Saudită, Yemen
	Hantavirus	Agentul febrei hemoragice cu sindrom renal	Febră hemoragică cu sindrom renal	Rozătoare	Asia, Balcani, Europe, Eurasia**

Tabelul 1 (continuare)
Virusurile Febrei Hemoragice*

Familia	Genul	Virusul	Boala	Vector în natură	Distribuţie geografică
Flaviviride	Flaviviride	Denga	Febra Denga, febra hemoragică Denga şi Sindromul Soc-Denga	Ţânţar	Asia, Africa, Pacific, America
		Febra Galbenă	Febra Galbenă	Ţânţar	Africa, America tropicală
		Febra hemoragică Omsk	Febra hemoragică Omsk	Căpuşa	Asia Centrală
		Boala din Pădurea Kyasanur	Boala din Pădurea Kyasanur	Căpuşa	India

* Virusurile febrei hemoragice care prezintă riscuri serioase ca armă biologică
\+ Există patru subtipuri de Ebola: Zair, Sudan, Coasta de Fildeş şi Reston
\# Virusurile lumii noi includ: Machupo care cauzează febra hemoragică boliviană; Junin, agentul etiologic al febrei hemoragice Venezuelene şi Sabia agentul etiologic al febrei hemoragice braziliene. A fost izolat încă un arenavirus de la trei cazuri fatale de febră hemoragică în California 1999-2000.
** În plus, agenţii sindromului pulmonar Hantavirus au fost izolaţi în America de Nord

transformaţi în arme biologice: virusurile febrei hemoragice denga, febrele hemoragice Crimeea-Congo, febrele hemoragice cu sindrom renal. Cu toate acestea virusul febrei hemoragice Crimeea-Congo şi denga poate fi transmis interuman; produce morbiditate şi mortalitate mare în epidemiile naturale. În viitor argumentele tehnice care exclud aceste virusuri ar putea fi depăşite şi aceste virusuri ar putea fi incluse printre cele care pot fi utilizate ca arme biologice cu risc mare (4, 5).

În anul 1999 Centres for Disease Control and Prevention (CDC) a clasificat virusurile care produc febrele hemoragice printre virusurile incluse în grupa A de agenţi biologici cu potenţial de a fi transformaţi în arme biologice bazându-se pe următoarele criterii: produc morbiditate şi mortalitate mare, pot fi diseminate uşor sau se transmit cu uşurinţă interuman, au impact major asupra structurilor de sănătate publică, necesită programe speciale de pregătire în caz de atac şi ripostă (6).

Argumentele care susţineau că nu există terapie eficientă antivirală şi vaccinuri pentru aceste virusuri nu mai sunt de actualitate (2).

Există informaţii că până în anul 1992 au fost pregătite pentru a fi utilizate ca arme biologice următoarele virusuri: febra galbenă, Marburg, Ebola, Lassa, arenavirusurile lumii noi; Juin şi Machupo, Rift Walley fever (4).

Date selective privind o parte dintre virusurile care produc febră hemoragică

Epidemiologie

Rezervorul natural al virusurilor care produc febra hemoragică este reprezentat de gazdele animale şi vectorii artropode. Rezervorul natural al filoviridelor nu este cunoscut (4).

Omul se infectează accidental prin înţepătura unui artropod infectat, pe cale aeriană, prin inhalarea de urină în aerosoli de la rozătoare şi prin contact cu carcasele animalelor infectate (4). Infecţia poate fi transmisă interuman, în contacte strânse, ceea ce generează epidemii în comunitate şi infecţii nozocomiale cu excepţia virusurilor care fac parte din familia flavivirusurilor (febrei galbene, febrei hemoragice Omisk, bolii din Pădurea Kyasanur) (4).

Există puţine detalii privind evoluţia epidemiilor naturale determinate de aceste virusuri din cauză că nu există structuri sanitare funcţionale în zonele în care evoluează aceste epidemii sporadice neprevizibile şi în care este greu de descifrat modul de transmitere, întrucât persoanele infectate presupun numeroase, şi în acelaşi timp, variate contacte (4). Transmiterea interumană poate să fie rară dar nu poate fi exclusă (4).

Filoviride: Ebola şi Marburg

Prima epidemie de febră hemoragică produsă de virusurile Ebola şi Marburg a apărut în anul 1967 concomitent în Germania şi Iugoslavia, au urmat 18 epidemii umane secundare de febră hemoragică datorate virusurilor Marburg şi Ebola, aproximativ 1800 cazuri (4, 7), majoritatea în Africa. Datele epidemiologice susţin că transmiterea virusului s-a făcut prin contact direct cu sângele, secreţiile sau ale ţesuturile persoanelor infectate sau primatelor neumane (4).

Transmiterea infecţiei prin înţepătură cu ace de seringă contaminate este foarte eficientă chiar dacă inoculul este foarte

mic şi e urmată de mortalitate mare (4). Este posibilă transmiterea infecţiei (experimental) prin contactul materialului infectat cu mucoasa nazală, bucală, conjunctivă; contactul degetelor infectate cu mucoasa bucală sau conjunctivă poate fi urmat de infecţie (4), deşi nu există probe în acest sens (4). Nu a fost probată transmiterea virusului prin pielea intactă a cadavrelor, deşi în canalele de secreţie a glandelor sudoripare s-au găsit particule virale numeroase (4); transmiterea infecţiei prin leziunile cutanate a fost probată (4). Există suspiciuni recente că infecţia poate fi transmisă pe cale aeriană, suspiciuni neconfirmate epidemiologic; concluzia actuală este că transmiterea pe cale respiratorie a infecţiei nu poate fi total eliminată, dar este considerată ca o modalitate minoră (4).

Transmiterea infecţiei în cursul incubaţiei (4) nu a fost confirmată (experimental sau epidemiologic) pe măsura evoluţiei bolii, transmisibilitatea creşte, iar contactul cu bolnavii în fazele finale ale bolii reprezintă un factor suplimentar de risc (4). Transmiterea virusurilor Ebola şi Marburg prin lichidul seminal a fost probată epidemiologic într-un caz de infecţie cu virusul Marburg şi prin detectarea virusului (RT-PCR) în lichidul seminal la 82 respectiv 101 zile de la debutul bolii (4).

Arenavirusuri: Febra Lassa şi Arenavirusurile lumii noi

Transmiterea Arenavirusurilor în natură se produce prin inhalarea aerosolilor din fecalele şi urina rozătoarelor (8), ingestia de hrană contaminată cu excretele rozătoarelor sau prin contactul direct al pielii şi mucoaselor lezate cu excretele rozătoarelor.

Asemănător filoviridelor transmiterea interumană se realizează prin contact direct cu sângele şi lichidele infecţioase. De asemenea, ca şi în cazul Filoviridelor, transmiterea pe cale aerogenă este suspectată pentru arenavirusuri (4). Există încă neclarităţi cu privire la multitudinea cazurilor de transmitere a Arenavirusurilor, transmiterea pe cale respiratorie nu este suficient documentată, dar nici exclusă (4). Nu este demonstrată transmiterea Arenavirusurilor în timpul incubaţiei. Virusul febrei Lassa a fost detectat în lichidul seminal la trei luni după infecţia acută şi 32 zile după debut (9), iar în febra hemoragică argentiniană la 22 zile de la debutul bolii (10).

Bunyavide: Rift Walley Fever

Transmiterea la om a Febrei din Valea Rift se realizează prin înţepătura unui ţânţar infectat prin contact direct cu ţesuturile infectate sau prin aerosolizarea virusului din carcasele animalelor infectate (11); laptele crud a fost implicat epidemiologic (4). În ciuda viremiei intense şi a izolării virusului din spălătura faringiană nu există cazuri, epidemiologic susţinute, de transmitere interumană (4). Totuşi laboranţii sunt expuşi la inhalarea aerosolilor generaţi de specimenele de laborator (4). În cazul că virusul Febrei din Valea Rift este folosit ca armă biologică, şeptelul (oi, comute bizoni, capre) poate să fie infectat (4). Şeptelul infectat dezvoltă viremie suficient de mare pentru a infecta ţânţarii susceptibili pentru a introduce boala în mediul înconjurător şi să dea naştere la enzootii (4).

Flaviride: Febra galbenă, Febra hemoragică OMSK

Febra galbenă este transmisă la om de un ţânţar, iar febra hemoragică OMSK şi boala din pădurea Kyasanur sunt transmise de căpuşe (4). Transmiterea interumană sau nozocomială a flavivirusurilor nu a fost dovedită; au fost documentate cazuri de infecţie la personalul de laborator, pe cale inhalatorie (4).

Etiologie

Virusurile care produc febra hemoragică sunt virusuri mici care posedă o anvelopă lipidică. Particularităţile fiecăreia dintre virusuri sunt prezentate în tabelul 2.

Patogenie

Trombocitopenia şi disfuncţia plachetară este prezentă în infecţia cu virusul Lassa, Ebola şi Febra hemoragică argentiniană (13). Factorii de coagulare sunt scăzuţi îndeosebi în Febra Văii Rift şi Febra galbenă dovadă a disfuncţiilor hepatice şi a diseminării coagulate intravasculare.

În infecţia cu virusurile Ebola şi Marburg, diateza hemoragică apare ca o leziune directă a celulelor implicate în hemostază (trombocitele şi celulele endoteliale) şi indirect prin implicarea imunologică şi inflamatorie (13).

Filovirusurile sunt extrem de virulente pentru oameni şi primatele neumane (12).

Tabelul 2

Caracteristicile virusurilor Febrei hemoragice

				Genomul		
Familia	Diametrul nm	Morfologia	Prezenţa anvelopei	Dimensiuni, kbp	Natura*	Configuraţii
Filoviride	80	Bacilliform, filamentos	Da	19	Un singur fir RNA(-)	Nesegmentat segment
Arenaviride	110-130	Sferic	Da	11	Un singur fir RNA(±)	2 ± segmente
Bunyaviride	80-120	Sferic	Da	11-19	Un singur fir RNA(-)	3 – segmente
Flaviviride	40-50	Izometric	Da	10-12	Un singur fir RNA(+)	Nesegmentat (1+ segment)

* semnul minus semnifică firul genomic negativ; semnul plus semnifică firul genomic pozitiv şi plus/minus genom ambisens.

Virusul Ebola secretă o glicoproteină care ar avea rol în virulenţă (12). Celulele endoteliale sunt sediul multiplicării virusului şi distrugerea lor este asociată cu diateza hemoragică şi şocul (4).

Necroza organelor viscerale (splina, ficatul şi rinichii) se asociază direct cu leziunea celulelor produsă de virus şi modificarea microcirculaţiei (4). Filovirusurile sunt citotoxice pentru celule (4). În experiment virusul apare mai întâi în structurile vasculare şi lipseşte din alveole sau căile aeriene superioare chiar dacă titrul este foarte ridicat (4); apare, de asemenea, cu frecvenţă foarte mare coagularea diseminată intravasculară.

Infecţia cu arenavirusuri este iniţiată în mucoasa nazofaringiană (4). În experiment, infecţia cu arenavirusuri se disemineză în ţesuturi unde produce leziuni (4).

Hemoragiile care apar în infecţiile cu arenavirusuri par a fi provocate de prezenţa unui inhibitor al oxigenării trombocitelor şi tromboctopenie (4); coagularea diseminată intravasculară nu pare să joace un rol esenţial.

Febra de Lassa se delimitează prin răspuns celular neumoral (14), în timp ce în infecţia cu arenavirusurile lumii noi recuperarea este precedată de răspunsul imun celular şi umoral (4). Spre

deosebire de arenavirusuri, virusul Febrei din Valea Rift produce distrugerea celulelor infectate (14). Tulburările hemostazei în Febra din Valea Rift sunt explicate insuficient; în experiment, administrarea înainte de experiment a interferonului alfa protejează împotriva viremiei şi leziunilor hepatocelulare (15).

În febra galbenă virusul distruge celulele infectate (4). Infecţia şi degenerarea hepatocitelor reprezintă un fenomen tardiv în cursul infecţiei cu virusul amaril (4). Apariţia anticorpilor neutralizanţi duce la dispariţia viremiei, dar paradoxal la apariţia fazei secundare a bolii, în care bolnavul dezvoltă hemoragii şi şoc (4).

Despre patogenia febrei hemoragice Omsk şi febrei din Pădurea Kyasanur sunt puţine date; date limitate după necropsia a trei decedaţi în boala din pădurea Kyasanur susţin o degenerare extinsă a organelor viscerale (în special ficatul şi splina) şi pneumonia hemoragică.

Manifestările clinice

Manifestările clinice apărute în cursul epidemiilor sau în mod experimental sunt unitare, indiferent de calea de transmitere la care s-a recurs în experiment (17); cu toate acestea tabloul clinic descris nu poate fi omologat cu cel ce ar putea fi indus de atacul cu arme biologice asupra omului (4).

Tabloul clinic al febrei hemoragice, unitar în ansamblu, nu este dezvoltat în totalitate de fiecare bolnav, iar manifestările clinice nu sunt specifice (febră, mialgii, rash şi encefalită). Capacitatea de a dezvolta întregul tablou clinic clasic al febrei hemoragice diferă în funcţie de agentul etiologic (4). În cazul unui atac bioterorist bolnavii pot prezenta semne clinice variate ceea ce împiedică depistarea precoce a atacului terorist şi desfăşurarea managementului specific (4). Nu este posibil ca diagnosticul clinic să asigure diagnosticul final cu toate că unele semne clinice pot să caracterizeze tipul de infecţie (4).

Incubaţia în febra hemoragică virală variază între 2-21 zile. Timp de o săptămână bolnavii nu prezintă prodrome specifice. Simptomele clinice: febră, cefalee, astenie, artralgii, mialgii, greaţă, dureri abdominale şi diaree nesaghinolentă.

Filovirusurile, Rift Walley Fever şi Flavivirusurile se caracterizează prin debut acut, în timp ce Arenavirusurile debutează insidios (4).

Primele semne tipice sunt: febră, hipotensiune, bradicardie relativă, tahipnee, conjunctivită şi faringită (4). Poate apărea un rash specific pentru fiecare tip de infecţie (tab 3). Ulterior, se constituie treptat diateza hemoragică, peteşii, hemoragii pe mucoase şi conjunctivită, hematurie, hematemeză şi melenă, coagulare intravasculară diseminată şi şoc (4).

Implicarea sistemului nervos central anunţă un prognostic sever (delir, convulsii, semne cerebeloase sau comă) (4). Poate apărea oliguria sau azotemia. Icterul caracterizează Febra din Valea Rift şi Febra galbenă.

Tabelul 3

Manifestările clinice ale virusurilor Febrei hemoragice notate în ultima serie de bolnavi sau epidemii (4)

Virusul	Tablouri clinice distinctive	Transmiterea interumană	Incubaţia (zile)	Mortalitatea %	Tratament
Ebola	Febră mare, prostraţie, rash difuz maculo-papular în a 5-a zi de boală. Sângerările şi coagularea diseminată intravasculară sunt obişnuite.	Da	2-21	50-90%*	Suportiv
Marburg	Febră mare, mialgii, rashul feţei, trunchiului, braţelor, gâtului, nepruriginos. Sângerările şi coagularea diseminată intravasculară sunt obişnuite.	Da	2-14	23-70+	Suportiv
Febra Lassa	Debut gradat, febril, greaţă, dureri în faringe, ulceraţii pe mucoasa bucală, tuse, conjunctivită, faringită exsudativă şi limfadenopatie cervicală. Ultimele semne includ edeme ale capului şi gâtului exsudate pleurale şi pericardice. Complicaţii hemoragice mai puţin comune.	Da	5-16	15-20	Ribavirină, suportiv
Arenavirusurile lumii noi	Debut febril gradat, mialgii, greaţă, dureri abdominale, conjunctivită, transpiraţii, limfadenopatie generalizată. Pot apărea peteşii, sângerări, disfuncţii ale sistemului nervos central (tremur al limbii, a l extremităţilor superioare, mişcări mioclonice, dizartrie şi convulsii generalizate)	Da	7-14	15-30	Ribovirină, suportiv

Tabelul 3 (continuare)
Manifestările clinice ale virusurilor Febrei hemoragice notate în ultima serie de bolnavi sau epidemii (4)

Virusul	Tablouri clinice distinctive	Transmiterea interumană	Incubaţia (zile)	Mortalitatea %	Tratament
Febra Văii Rift	Febră, cefalee, dureri retroorbitare, fotofobie şi icter. Mai puţin de 1% dezvoltă febră hemoragică sau encefalită. În jur de 10% prezintă retinită care poate apărea în timpul bolii febrile sau în cursul a 4 săptămâni următoare.	Nu	2-6	<1	Ribavirină Suportiv
Febra galbenă	Febră, mialgii, injecţie conjunctivală. Bolnavii fie se recuperează sau intră într-o scurtă remisie urmată de febră, bradicardie relativă, icter, insuficienţă renală şi complicaţii hemoragice.	Nu	3-6	20	Sportiv
Febra hemoragică Omsk	Febră, tuse, conjunctivită, erupţie papuloveziculară pe palatul moale (hiperemie marcată a feţei şi a trunchiului, dar nu rash), limfadenopatie generalizată şi splenomegalie. Unii bolnavi pot dezvolta pneumonie şi disfuncţii ale sistemului nervos central.	Nu	2-9	0,5-10	Suportiv
Boala din Pădurea Kyasanur	Similară cu Omsk, dar boală bifazică: prima fază durează 6-11 zile şi este urmată de o perioadă afebrilă de 9-21 zile. Până la 50% dintre bolnavi fac recăderi şi dezvoltă meningo-encefalită.	Nu	2-9	3-10	Suportiv

* 50% din cazuri de Ebola sunt din Sudan şi Zair (90%) subtipuri.
\+ mortalitatea variază între 2-3% în epidemia din 1967 din Germania până la 70% într-o epidemie mare în 1999 în Republica Democrată Congo

Diagnosticul

Pentru diagnosticul febrei hemoragice virale în cazul unui atac bioterorist este necesar un indice ridicat de suspiciune din partea celor supuşi atacului (4). Factorii de risc pentru infecţie în cazurile de febră hemoragică apărute natural (călătorii în Africa sau Asia, contactul cu carcase naturale, contact cu persoane sau animale

bolnave, înţepături de artropode în urmă cu 21 de zile) lipsesc în cazul unui atac bioterorist.

Cazurile suspecte de febră hemoragică trebuie raportate urgent organelor sanitare competente. Recomandările OMS în aceste cazuri sunt cuprinse în tabelul 4.

Tabelul 4

Intervenţia structurilor Medicale şi de Sănătate Publică după identificarea primului caz suspect de Febră hemoragică virală (4)

Identificare

Identificarea primului caz suspect de febră hemoragică pe baza criteriilor clinice:*temperatură ≥ 38,3°C, cu o durată < săptămâni, boală severă, absenţa factorilor predispozanţi pentru manifestări hemoragice şi cel puţin două simptome hemoragice: rash sau purpură hemoragică, epistaxis, hematemeză, hemoptizie, sânge în scaun şi nici o altă alternativă de diagnostic.

Raportare

Raportare imediat la autoritatea sanitară locală sau la Ministerul Sănătăţii.

Raportarea imediat la autoritatea care se ocupă cu controlul infecţiei şi la personalul de laborator competent.

Tratament

Iniţierea imediată a tratamentului suportiv şi cu Ribavirină (tab. 5) în timp ce confirmarea diagnosticului este în desfăşurare.

Dacă este confirmată infecţia cu Arenavirusuri sau Bunyavirusuri se continuă tratamentul cu Ribavirină timp de 10 zile.

Dacă infecţia cu Filovirusuri şi Flavivirusuri este confirmată sau dacă diagnosticul de Febră hemoragică virală este exclus ori dacă alternativa la diagnostic este stabilită se întrerupe terapia cu Ribavirină.

Măsurile de control al Infecţiei

Se iniţiază precauţiile specifice limitării transmiterii Febrei hemoragice virale.

Se iniţiază precauţiile împotriva transmiterii aerogene şi pregătirea camerelor cu presiune negativă dacă este posibil financiar.

Măsurile de Sănătate Publică

a. Confirmarea sau excluderea diagnosticului de către laboratoarele competente.
b. Numirea Autorităţii Publice care să înceapă investigaţiile epidemiologice.
c. Identificarea contacţilor strânşi şi a celor la mare risc şi supravegherea lor medicală pentru 21 zile începând cu primele zile de suspiciune.
d. În cazul în care persoana supravegheată nu are temperatură ≥ cu 38,3°C sau semne caracteristice pentru boala hemoragică virală, după 21 zile se întrerupe supravegherea medicală.
e. Dacă contacţii prezintă temperatură ≥ 38,3°C ori semne sau simptome caracteristice pentru febra hemoragică virală se formulează diagnosticul şi se iniţiază tratamentul, controlul infecţiei şi intervenţia Structurilor de Sănătate Publică stabilite pentru primul caz.

* Criteriile sunt adaptate după Standardele OMS pentru Sindromul de febră hemoragică acută: „World Health Organization. Acute Haemorrhagic Sindrome. Availlable at: http://www.who.int-documents/surveillance/docs/who.ed. Scsris 1992html/41 Acute%20haemorhagic%20fever%20syndrome. htm. Accessed February 10, 2002.

Pentru emiterea suspiciunii de febră hemoragică virală într-un caz clinic este necesar să fie întrunite următoarele: debut acut febril cu durata de mai puţin de 21 zile, boală severă, fără factori predispozanţi la manifestări hemoragice şi cu prezenţa a două dintre următoarele: rash hemoragic sau purpuric, epistaxis, hematemeză, hemoptizie, scaune cu sânge sau alt simptom care trădează hemoragii (4). Această definiţie largă de caz se utilizează în prima perioadă după un atac bioterorist; ulterior va fi elaborată o definiţie de caz specifică agentului etiologic implicat (6), după ce a fost stabilită metodologia confirmării etiologiei în laboratoare competente şi a fost făcută confirmarea.

Diagnosticul de febră hemoragică virală trebuie stabilit pe criterii clinice, epidemiologice şi testele de laborator care pot confirma sau exclude diagnosticul clinic; testele de laborator necesită însă timp şi în cazul unui atac terorist poate fi întârziat sau imposibil, în laboratoarele cu activitate curentă (4).

Diagnosticul diferenţial are în vedere deopotrivă boli bacteriene şi virale: gripa, hepatita virală, septicemia cu germeni gram negativi şi stafilococică, sindromul toxico-septic, meningococemia, salmoneloza şi dizenteria, bolile produse de rickettsii (febra pătată a Munţilor Stâncoşi) leptospiroza, borelioza, psitacoza, denga, sindromul pulmonar hantavirus, malaria, triposomiaza, pesta septicemică, rubeola, rujeola şi varicela hemoragică. Dintre bolile necontagioase sunt luate în consideraţie: purpura trombocitopenică idiopatică, sindromul hemolitic uremic, leucemia acută, bolile de colagen (4).

Testele de laborator arată: leucopenie cu excepţia febrei de Lassa care evoluează cu leucocitoză, anemie sau hemoconcentraţie, trombocitopenie şi creşterea enzimelor hepatice (4). Tulburările de coagulare includ: prelungirea timpului de sângerare, a timpului de protrombină, creşterea produşilor de degradare a fibrinogenului, proteinurie şi azotemie (4).

Sechele clinice: scăderea sau pierderea vederii, modificarea coordonării motorii, mielită transversă, uveită, pericardită, otită, paratiroidită şi pancreatită (4).

Mortalitatea este diferită în funcţie de agentul etiologic implicat: 0,5% în febra hemoragică OMSK şi 90% în infecţia cu virusul Ebola (18). Moartea este precedată de hemoragii, şoc şi insuficienţă multiorgan la 1-2 săptămâni de la debutul simptomelor (4).

Tratamentul

Tratamentul febrelor hemoragice virale este în principal tratament de susţinere: menţinerea balanţei hidro-electrolitice, volumului circulant şi al tensiunii arteriale, inclusiv cu medicaţie vasopresoare. În unele cazuri este util să se recurgă la ventilaţia mecanică, dializa renală, terapia anticonvulsivantă (4). Sunt contraindicate aspirina, medicamentele cu acţiune antiinflamatorie nesteroidă, terapia anticoagulantă şi terapia cu steroizi (2). Deşi Ribavirina singură sau în asociere cu interferonul alfa a fost recomandat, efectele adverse şi eficienţa limitată menţin controversa utilizării acestei asocieri în febrele hemoragice virale în ciuda eficienţei in vitro şi in vivo cel puţin în infecţiile cu Arenaviride şi Bunyaviride (4) şi în ciuda unor rezultate favorabile, cel puţin în febra hemoragică Argentiniană, reducerea mortalităţii de la 40% la 12,5% (4).

În tabelul 5 sunt înscrise recomandările tratamentului cu Ribavirină pentru pacienţii suspecţi de Febră hemoragică virală de origine necunoscută până la identificarea agentului (19).

Tratamentul oral sau intravenos cu Ribavirină nu este recomandat la copiii cărora li se poate administra ribavirina doar sub formă de aerosoli (4).

Imunizarea pasivă cu plasmă de convalescent în scopuri atât profilactice, cât şi curative este recomandată, deşi rezultatele sunt discutabile (4). În viitor se speră că se va ajunge la terapia cu anticorpi monoclonali (4).

Profilaxia după expunere

Nu există mijloace eficiente – vaccin sau antibiotice – pentru profilaxia împotriva febrei hemoragice virale după expunere (4).

Ribavirina nu este eficientă împotriva filovirusurilor sau flavivirusurilor; în ceea ce priveşte arenavirusurile există doar rezultate experimentale cu ribavirină şi acestea doar pentru întârzierea debutului şi pentru prevenire (4). Faptul că arenavirusurile sau Rift Walley fever nu au fost obiectul prevenţiei cu Ribavirină la om şi alte incertitudini pun sub semn de întrebare valoarea utilizării Ribavirinei ca mijloc profilactic la om (4). Persoanele considerate potenţial expuse la febra hemoragică virală consecutivă unui atac terorist, toţi cei cu risc mare şi contacţii bolnavilor

Tabelul 5

Recomandări pentru terapia etiologică cu Ribavirină la bolnavii cu febră hemoragică virală de etiologie necunoscută sau secundară infecţiei cu Arenavirusuri sau Bunyavirusuri (4)

	Tratamentul în unităţi sanitare	**Tratamentul de masă+**
Adulţi	Doza de 30 mg/kg corp intravenos (i.v.) maximum 2 g/o dată, urmată de 16 mg/kg (maximum 1 /doză) la fiecare 6 ore pe durata a 4 zile, urmată de 8 mg/kg i.v. (maximum 500 mg/doză la 8 ore pe durata a 6 zile.	Doza de 2000 mg oral o dată urmată de 1200 mg/doză divizată (dacă greutatea este de > 75 kg) sau 1000 mg/doză oral în 2 doze (400 mg în a.m. şi 600 mg în p.m.) dacă greutatea este ≥ 75 kg pentru 10 zile++
Femeia gravidă#	Aceeaşi ca pentru adulţi	Aceeaşi doză ca pentru adulţi
Copii	Aceeaşi doză ca pentru adulţi, doza în acord cu greutatea	Doza de 30 mg/kg corp oral o dată, urmată de 15 mg/kg corp pe zi divizată în două doze pentru 10 zile.

* Recomandările nu sunt aprobate

\+ Numărul de cazuri la care terapia parenterală devine imposibilă, depinde de o mare varietate de factori inclusiv de nivelul resurselor locale.

++ Cu toate că un dozaj similar (1000 mg/doză divizat în trei doze a fost utilizat la număr mic de bolnavi de febră Lassa, această schemă ar putea fi impracticabilă, datorită faptului că în unele ţări capsulele de Ribavirină sunt de 200 mg şi sunt greu de divizat.

\# Recurgeţi la testul pentru femeile gravide din lucrare pentru detalii.

diagnosticaţi cu febră hemoragică virală trebuie puşi sub supraveghere medicală strictă: măsurarea de 2 ori/zi a temperaturii şi anunţarea medicului despre depăşirea temperaturii peste 38,3°C, de apariţia fiecărui simptom înscris în tabelul 3; supravegherea durează 21 zile de la expunere sau contactul cu un bolnav; dacă temperatura este sau depăşeşte 38,3°C se aplică măsurile expuse în tabelul 4.

Vaccinul antifebră galbenă (antiamail) protejează eficient călătorii care se deplasează în zonele endemice; vaccinul nu este eficient după expunere întrucât febra galbenă are incubaţie scurtă: 3-6 zile.

Controlul infecţiei în infecţiile cu Filovirusuri şi Arenavirusuri pentru protecţia contactului cu sângele şi lichidele corpului şi împiedicarea transmiterii interumane sunt cele cuprinse în tabelul 6 (4). Deşi transmiterea aeriană nu este frecventă, măsurile de protecţie sunt excepţionale, de la purtarea îmbrăcăminţii de protecţie, a măştilor şi ochelarilor şi a mănuşilor de către personalul medical până la plasarea bolnavului în izolare strictă, în camere cu presiune negativă,

reciclarea aerului prin filtre speciale, dezinfecţie totală a dejectelor, lenjeriei, materialelor şi obiectelor cu care bolnavul a intrat în contact (4). Personalul de laborator trebuie să aplice măsurile de protecţie de gradul 3; măsurile de protecţie asupra personalului care incinerează cadavrele, convalescenţii după infecţia cu filoviride şi arenaviride trebuie să se abţină de la activitatea sexuală timp de trei luni.

Protecţia personalului de laborator (4)

Personalul de laborator trebuie să respecte toate măsurile cuprinse în capitolul „Controlul infecţiei"; în plus trebuie instruit să mânuiască cu atenţie tehnica de diagnostic suspectată a produce aerosoli (centrifugarea).

Tabelul 6

Recomandările pentru măsurile de protecţie împotriva transmiterii neozocomiale a virusurilor Febrei hemoragice (4).

Respectarea strictă a igienei mâinilor.
Personalul sanitar trebuie să-şi spele mâinile înainte de a distribui echipamentul de protecţie pentru contacţi. După fiecare contact personalul sanitar trebuie să schimbe halatul, materialul de protecţie al picioarelor şi încălţămintea, mănuşile şi să se spele imediat pe mâini. Mâinile trebuie spălate înainte de a schimba echipamentul de protecţie al feţei (respiratorul personal, ochelarii şi apărătoarea feţei) pentru a reduce riscul expunerii mucoaselor la mâinile potenţial contaminate şi, încă o dată, după schimbarea întregului material de protecţie personal
Mănuşi duble
Mănuşi impermeabile
Masca N95 sau aspirator automat de purificare a aerului camerei de izolare cu presiune negativă, cu 6-12 schimburi ale aerului/x)
Acoperitoare pentru picioare şi încălţăminte
Acoperitoare pentru faţă+
Ochelari pentru protecţia ochilor +
Restricţii cu privire la prezenţa personalului nemedical şi a vizitatorilor în camera bolnavului.
Echipament medical rezervat pentru fiecare bolnav: stetoscop, monitorizator pentru glucoză şi dacă este posibil analizor.
Dezinfecţia mediului înconjurător de către o Agenţie de Protecţia autorizată sau 1:100 soluţia din secreţia de clor utilizată în casă
Dacă sunt mai mulţi bolnavi cu febră hemoragică virală într-o unitate de îngrijire medicală trebuie grupaţi într-o parte a spitalului pentru a proteja bolnavii şi personalul.

* Aceste condiţii pot să nu fie asigurate în orice unitate de îngrijiri medicale sau în cazuri de contacţi şi îmbolnăviri în masă; în aceste cazuri trebuie luate toate măsurile pentru a diminua riscul de diseminare nozocomială a infecţiei.

\+ Masca de faţă şi de protejare a ochilor pot să fie încorporate în materialul de protecţie personal cum ar fi respiratoarele automate de aer.

Laboratorul acreditat pentru diagnostic trebuie să fie dotat pentru a practica BSL3, iar cele care lucrează pentru izolarea virusului cu BSL4 (4).

Dacă arhitectonica şi resursele permit, se pot organiza laboratoare speciale pentru testele efectuate suspecţilor şi bolnavilor de febră hemoragică virală; în acelaşi timp numărul şi tipul analizelor trebuie redus la strictul necesar.

În cazul că nu se pot realiza aceste condiţii se va concentra protecţia asupra probelor şi a celor care lucrează în domeniu (4).

Modul de protecţie faţă de cadavre

Este recomandat ca personalul care este instruit, protejat împotriva infecţiei cu Febra hemoragică virală, să fie implicat în asigurarea infecţiei ce ar putea fi generată de mânuirea corespunzătoare a cadavrelor (4).

Autopsia se poate efectua dacă este necesar cât mai repede după deces şi cu respectarea maximă a întregii proceduri de protecţie în săli de necropsie (cu presiune negativă) (4).

În principiu şi în practică este necesară înmormântarea sau incinerarea cât mai rapidă şi cu manipulări cât mai reduse; nu se fac îmbălsămări (4).

Intervenţiile chirurgicale şi examinările postmortem se vor efectua, numai dacă există justificări, de către personal instruit şi protejat.

Decontaminarea mediului înconjurător

Lucrătorii care se ocupă de decontaminarea mediului înconjurător trebuie să respecte procedurile de protecţie (tab. 6) (4).

Lenjeria şi efectele bolnavilor şi ale celor decedaţi trebuie introduse în saci dubli, dezinfectaţi cu clor, autoclavate sau incinerate. Dezinfecţia suprafeţelor, instrumentelor se poate face cu preparate de clor în concentraţii corespunzătoare (informaţiile le deţin medicii epidemiologici). Excretele pot fi dezinfectate cu soluţie de hipoclorit 0,6% înainte de a fi deversate (4).

Virusurile cu anvelopă au persistenţă limitată în mediul înconjurător (4).

Decizia şi tehnica de efectuare a dezinfecţiei mediului înconjurător trebuie avizată tehnic de organisme competente (4).

BIBLIOGRAFIE

1. **Peters JC** – Infection Cours by Arthropod – And Rodent – Borne viruses in Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition McGraw-Hill 1998, Port Seven Chapter 200, p. 1132-1146. Haemorragic Fever 1141-1146. Carey Lawrence Marburg and Ebola Viruses (Filoviridae) Chapter 20, p 1146-1148.
2. **Păun L** – Boli infecțioase tropicale, Ed. Med București, 1979, bolile virale, Febra Lassa, Infecția cu virusurile Marburg și Ebola p. 59-74.
3. **Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, Mandell Douglas and Benett's** – Principles and Practice of Infections Diseases. 5th ed philadelphia P.a: Churchill Livingstone 2000.
4. **Luciana Borio, Thomas Inglesby, Peters JC et al** – HAemorrhagic fever virruses as Biological Weapon Medical and Public Health Management JAMA, 2002, 287, 2391-2405.
5. **Peters CJ, Jahring PB, Khan AS** – Patients infected with high hazard viruses Arch Virol. Supl., 1996, 11, 141-168.
6. Conters for Disease control and Prevention Category Agents Available at: http://www.btcde.gov/Agent/Agentlist.asp., Accessed, January, 10, 2002.
7. **Schon S, Hansen AK** – Marburg and Ebola viruses infections in laboratory non human primates, a literature review. Comp. Med., 2000, 50, 108-123.
8. **Johnson KM, Mackenzie RB, Well PS, Kens MI** – Chronic Infection of patients by machupo virus, Science, 1965, 15, 1618-1619.
9. **Buckley LM, Casals J** – Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa III, Isolation and caracterisation of the virus, Am J Inf Trop Med Hyg, 1970, 19, 680-691.
10. **Bviggler AM, Eurla DA, Fenlllade MR, Maztegnl JI** – Contagio interumano e infection clinical con virus Junin en matrimonios rezidentes en el area endomedica de fiebre hemoragica Argentina. Medicina (B. Aires), 1987, 47, 565.
11. **Swanapool R, Cactzer JA** – Rift Walley Fever In: Infections Diseases of Livestock With Special Reference to Souther Africa Vol 1, New York, NY: Oxford University, Press, 1994.
12. **Feldman M, Volchkov VE, Volchkova VA, Klenh ND** – The glicoproteins of Marburg and ebola virus and their potential roles in pathogenesis Arch viral Suppl, 1999, 15, 159-169.
13. **Chen JP, Cosgrift TM** – Haemorrhagic induced changes in hemostasis and vascular Biology Blood Coagul Fibinolisis 2000, 11, 461-483.
14. **Peters CJ, Lin CT, Anderson GWJo, Marril JB, Jahring PD** – Pathogenesis of viral haemorrhagic fevers, Rev Infect Dis 1989, 11 (suppl 4), S743-S749.
15. **Marril JC, Jenning GB, Casgriff TM, Gibbs PH, Peters JC** – Prevention of Rift Walley Fever in rhesus monkeys with interferon alfa. Rev Infect Dis, 1989, 11 (supl 4), S815-825.
16. **Iejer CG, Laxmana Raor, Wak TH, Narasimka Marthy DP** – Pathogenenis findings in 3 fatal human cases of Kyasanur Forest Disease. Indian J Med Sci, 13, 1011-1022.
17. **Iohanson E, Jaax N, White J, Jahving P** – Lethal experimenthal infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. Int J Exp Pathol, 1995, 75, 227-236.
18. **Mayenebe-Taenfum JJ, Kipasa M, Kiyungn C, Colebunders R** – ebola outbreak in Kikwit Democratic Republic of the Congo Discovery and Control measures, J. Infect Dis, 1999, 179 (supl 1) S259-263.
19. Update management of patients with suspected viral hemorhagic fever MMWR, Morb mortal Wekly Rep, 1995, 44, 475-479.
20. **McCormick JB, King IJ, Webb PAet al** – Lassa Fever effective therapy with ribavirin. N. Engl J. Med, 1986, 314, 20-26.

I

BOLILE INFECŢIOASE, ABORDARE ACTUALĂ; LEGISLAŢIA SPECIFICĂ BOLILOR INFECŢIOASE

Bolile infecţioase – Abordare actuală

I. Dimensiunea epidemică actuală a bolilor infecţioase

În majoritatea cazurilor, „marile epidemii" au omorât mult mai mulţi oameni decât războaiele; aproape un sfert din populaţia Europei, la acea vreme (25 milioane) a murit de epidemia de pestă din secolul al XIV-lea (1).

Se estimează că: variola, rujeola, gripa, tifosul şi pesta bubonică au omorât 95% din populaţia nativilor americani precolumbieni (2) şi că în cursul epidemiei de gripă din anii 1918-1919 au murit 21 milioane de oameni (3).

Date recente susţin că în Statele Unite decedează anual prin boli infecţioase aproximativ 130.000 oameni deşi, datorită progreselor obţinute în combatere, aceste boli nu mai ocupă prima poziţie printre cauzele de deces (4, 5).

Dintre cele 51 milioane de decese produse de cauze diferite, înregistrate la Organizaţia Mondială de Sănătate (OMS) în anul 2000, 17,8 milioane au survenit prin boli infecţioase. Organizaţia mondială apreciază că dintre cei 1415 agenţi infecţioşi patogeni cunoscuţi în prezent, cel puţin 22 sunt foarte periculoşi (6).

Prevenirea epidemiilor determină „provocări mai importante" decât în trecut. Răspândirea largă şi transmiterea rapidă a bolilor infecţioase este favorizată de:

1. globalizarea călătoriilor şi comerţului;
2. creşterea numărului oraşelor cu populaţie de milioane de locuitori;

3. chiar şi în societăţile contemporane, populaţia trăieşte în strânsă proximitate cu animalele; unele dintre bolile severe umane provin de la animale (2).

II. Ameninţările cu epidemiile apărute şi dezvoltate natural sunt amplificate de cele asociate bioterorismului (7)

Se poate formula concluzia că: în condiţiile în care, în ultimul deceniu, dezvoltarea armelor biologice a determinat conştientizarea distinctă, particulară a bolilor infecţioase, bioterorismul ar putea fi considerat o componentă (indusă de oameni) a domeniului extins al bolilor infecţioase (8). În consecinţă, se abordează împreună (unitar) bolile infecţioase dezvoltate natural şi evoluţia „armelor biologice" ca domeniu extins al bolilor infecţioase. Bolile infecţioase dezvoltate natural şi actele deliberate de bioterorism generează deopotrivă ameninţări pentru siguranţa (securitatea) naţională (9).

III. Evoluţia epidemiologică naturală a bolilor infecţioase în România

Evoluţia epidemiologică naturală a bolilor infecţioase în România a urmat traseele generale ale zonei geografice din care România face parte. În decursul anilor au fost înregistrate succese în combaterea bolilor infecţioase datorate, în principal, abordării situaţiei epidemiologice autohtone de „către personalităţi ştiinţifice de prim rang în microbiologie, epidemiologie şi clinica bolilor infecţioase". Dintre succesele obţinute în România în acest domeniu citărm doar pentru exemplificare: „Experienţa românească în combaterea Holerei" de către Prof. Ioan Cantacuzino, „Eradicarea malariei" Prof. Mihail Cincă, „Clinica şi terapia bolilor infecţioase" Profesorii: Mironescu, Balş, Stroe, Voiculescu, Silvia Bruckner, Slătineanu, Maria Franke, Gavrilă, Buşilă; controlul epidemiologic al difteriei, tusei convulsive şi tetanosului, al rujeolei datorită preparării vaccinului românesc antirujeolic, al holerei în anii '80 (Tulcea şi Constanţa), cea mai scăzută morbiditate prin tuberculoză (în jur de 50 $^{0}/_{0000}$) în anii 1984-1985.

Spre sfârşitul secolului al XX-lea şi în primul deceniu al secolului XXI o „diminuare inacceptabilă" a supravegherii antiepidemice şi concentrarea pe produse de import în activitatea antiepidemică, incontestabil mai performante, dar inabordabile financiar la nivelul

necesarului, şi transferarea responsabilităţii epidemiologice către „alte sectoare ale structurilor sanitare", diminuarea drastică a numărului epidemiologiilor, relaxarea programului de vaccinare ş.a. au avut ca rezultat poziţionarea României pe primul loc în Europa în: infecţia cu mycobacterii; virusurile hepatitice; infecţia HIV la copii; bolile transmise sexual.

IV. Data de 4 Octombrie 2001, data confirmării „Atacului cu B. Antracis 2001 US", a impus „**un moment de reflecţie**" în ceea ce priveşte responsabilitatea Asigurării Securităţii Sanitare Naţionale, capacitatea de pregătire şi răspunsul structurilor sanitare de Sănătate Publică şi Asistenţă Medicală faţă de ameninţările cu un atac sau chiar Război cu Arme biologice (11).

Atitudinea faţă de utilizarea armelor chimice şi biologice (arme de distrugere în masă) a împărţit lumea în două:

1. Cei care recurg la astfel de mijloace (organizaţiile teroriste şi statele care le susţin).
2. Cei care luptă împotriva utilizării acestor mijloace de distrugere în masă.

În anul 1993 în evaluarea Oficiului de Tehnologie al Congresului Statelor Unite, s-a estimat că prin răspândirea a 100 kg de spori de Antrax sub formă de aerosoli deasupra oraşului Washington D.C. ar putea rezulta aproximativ 130.000 – 3.000.000 morţi; o armă cu consecinţe (decese) similare unei bombe cu hidrogen (10).

V. Reacţia organismelor competente din Statele Unite, după răspândirea prin Serviciul Poştal Federal SUA (în plicuri) a sporilor de B. Anthracis, nu s-a lăsat aşteptată.

În urma atacului terorist asupra Centrului Mondial al Comerţului din New-York şi a Pentagonului din 11 Septembrie 2001 şi a confirmării primului caz de Antrax transmis pe cale respiratorie, 4 Octombrie 2001 (7, 11) în Statele Unite, s-a adoptat o „poziţie nouă" faţă de bolile infecţioase: „Atenţia a fost orientată către necesitatea de a detecta şi a reacţiona rapid şi competent faţă de bioterorism, dar similar şi faţă de epidemiile naturale apărute în evoluţia bolilor infecţioase" (7, 9).

La cererea Centrului de Control şi Combatere a Bolilor (CDC) Atlanta, Georgia, Centrul pentru Legislaţie şi Sănătate Publică al

Universităţilor Georgetown şi John Hopkins a propus: „The Model Emergency Health Power Act" sau pe scurt „Model Act" (11), după ce au evaluat situaţia în colaborare cu Organismele Naţionale care reprezentau: Guvernatorii, Legislatorii, Împuterniciţii generali şi membrii Comisiilor de Sănătate Publică. Prin acest act se legiferează investirea „factorilor de Stat", cu puterea de a acţiona în vederea detectării şi controlului unei posibile epidemii, „potenţial catastrofice" şi în acelaşi timp să protejeze drepturile şi libertăţile individului (7).

The Model Act este structurat în aşa fel încât, prin lege să se asigure funcţionarea a 5 domenii de bază ale Sănătăţii Publice (7):

a. Pregătirea, planificarea complexă, asigurarea răspunsului faţă de urgenţele de Sănătate Publică;
b. Supravegherea, detectarea şi urmărirea urgenţelor din Sănătatea Publică;
c. Managementul: vaccinărilor, produselor farmaceutice, spitalelor, capacităţii de a elimina riscurile în Sănătatea Publică.
d. Protecţia persoanelor: obligaţia vaccinărilor, a efectuării testelor de diagnostic, izolarea şi carantina (dacă este necesar);
e. Comunicarea între instituţiile implicate, informarea clară şi competentă a publicului.

Model Act contribuie de asemenea cu un set larg, modernizat de reglementări şi cerinţe precise pentru protejarea drepturilor persoanelor.

Legea reprezintă cheia care poate modifica, ameliora, actualiza structurile de Sănătate Publică şi funcţionarea acestora: „O democraţie constituţională trebuie să întărească valorile comunitare dar şi respectarea demnităţii persoanelor, toleranţa grupurilor şi aderenţa la principiile de drept" (7).

Abordarea complexă a luptei împotriva Bioterorismului reprezintă concretizarea funcţionării structurilor de Sănătate Publică şi de Asistenţă Medicală în caz de atac bioterorist

„The Model State Emergency Health Power Act Planing for and Response Bioterorism and Naturally Occuring Infectious Diseases" pe scurt „The Model Act" reprezintă modalitatea de abordare complexă a luptei împotriva bioterorismului elaborat de Statele Unite ale Americii.

În acest act este concentrată şi sistematizată experienţa în domeniu a Statelor Unite ca şi efortul de adaptare la situaţia

epidemiologică mondială marcată de primul atac terorist cu B. Anthracis, fapt care „a necesitat imperios" adaptarea legislaţiei în domeniul Sănătăţii Publice, drepturilor şi libertăţilor individuale la priorităţile actuale ale securităţii sanitare a comunităţii.

În acest Program bolile infecţioase (inclusiv asistenţa medicală a bolnavilor) sunt abordate într-o manieră unitară, indiferent dacă sunt rezultatele epidemiilor naturale sau ale bioterorismului. Se face însă diferenţa între atacul bioterorist asupra efectivelor militare şi a structurilor care le susţin şi atacul bioterorist asupra populaţiei civile în care răspunsul, efectele şi responsabilităţile se asumă de către structurile statale civile, respectiv sanitare, abilitate cu managementul în domeniu.

Legislaţia specifică, responsabilităţile, informaţiile şi circulaţia acestora, subordonările, comunicarea cu populaţia, structurile şi personalul implicat, logistica de susţinere se stabilesc în funcţie de particularităţile fiecărei ţări.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anderson RM, May RM** – Infectious Diseases of Human Dinamics and Control. New-York, NY: Oxford University Press 1992.
2. Diamond J Guns, Guns, Germs and Steel New-York, NY: WW Norton and Co; 1999.
3. **Doebbeling B** – Influenza In: Wallace RB, ed Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine. 14th ed Stamford, Conn: Appeleton & Langue; 1998: 107-112.
4. **Anderson RM** – Deaths: Leading Causes for 1999: National Vital Statistics Reports: Volume 49, No. 11 Myattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2001, Avvillable at: http//www.cdc./gov./nehs/data/nvsr 49/nvsr 49/ 11 pdf. Acces ed April 2, 2002.
5. The Global Infectious Diseases Threat and its implications for United States: Washington D.C.: National Inteligence Council; 2000. Publication NIE 99-17 D.
6. Sfidarea maladiilor infecţioase, Magazin, Bucureşti, România, Nr. 5 (2360), 30 Ianuarie 2003, pag. 7; http//www.magazin. ro
7. **Gostin O Lawrence, Spasin W Jason, Teret P Stephen et al** – The Model State Emergency Health Powers Act Planing for and Response to Bioterrorism and Naturally Occuring Infectious Diseases, JAMA August, 7, 2002 – Vol. 288, Nr. 5, pag. 622-628.
8. **CDR Aileen Martl, MD, MC, USN, Col. Richard m Couran, MD, PhD, J.P. MC, SUA** – Recent Chalenge in Infectious Diseases, Clinics in Laboratory Medicine, Vol. 21, Nr. 3, September 21, pag. 411-420.
9. The Global Infectious Diseases Threat and its implications for the United States. Washington DC: National Inteligence Council, 2000, Publication NIE 99-D.
10. **Ingles by TV, Henderson DA, Bartllet JG, et al** – Antrax as a biological Weapon: medical and Public Health Management. JAMA 1999; 281: 1735-1745.
11. Center for Law and the Public's Health at Georgeetown and Johns Hopkins Universities. The Model State Emergency Health Powers Act Washington DC. 2001 Availlable at: http//www.public health lavv. Net Accesed, April 4, 2002.
12. **Osterholm MT, Schwartz J** – What America Need to Know to survive the Coming Bioterorist Catasstrophe. New-York, NY: Bantam Dell; 2001.

*Planul model de acţiune în caz de urgenţe epidemiologice**

Valabil de la 21 decembrie 2001

O schiţă pentru dezbatere realizată de Centrul de Legislaţie şi Sănătate Publică din Georgetown şi Universitatea John Hopkins

Pentru Centrul de Control şi Prevenţie al Bolilor (CDC) pentru asistarea:

Asociaţiei Naţionale a Guvernatorilor (NGA)
Conferinţei Naţionale asupra Legislaţiei Statale (NCSL)
Asociaţiei Inspectorilor Sanitari Statali sau Teritoriali (ASTHO)
Asociaţiei Naţionale a Inspectorilor Sanitari Regionali şi Orăşeneşti (NACCHO)

Informaţii de contact :
Lawrence O. Gostin, J.D., L.L.D. (Hon)
Profesor şi Director
Centrul de Legislaţie şi Sănătate Publică
Centrul Universitar de Drept, Georgetown
600 New Jersey Avenue, N.W.
Washington, D.C., 20001
(202) 662-9373
gostin@law.georgetown.edu

* Membrii Asociaţiei Naţionale a Procurorilor Generali (NAAG) au acordat, şi ei, sprijin şi sugestii celor care au realizat Planul model. Limbajul şi conţinutul acestei schiţe a Planului model de acţiune în caz de urgenţe epidemiologice la nivel de stat nu reprezintă politica sau punctele de vedere oficiale ale Centrului de Legislaţie şi Sănătate Publică, CDC, NGA, NCSL, ASTHO, NACCHO, NAAG, sau alte agenţii guvernamentale sau private, departamente, instituţii sau organizaţii care au asigurat finanţarea şi îndrumarea Centrului de Legislaţie şi Sănătate Publică. Acest document preliminar este realizat cu scopul de a facilita şi încuraja comunicarea între factorii de decizie asupra problemelor complexe puse de exercitarea autorităţii într-o stare de urgenţă.

Cuprins

Preambul

Articolul I **Titlu, concluzii, obiective şi definiţii**
- Secţiunea 101 Titlu scurt
- Secţiunea 102 Concluzii legislative
- Secţiunea 103 Obiective
- Secţiunea 104 Definiţii

Articolul II **Planificarea în caz de urgenţă epidemiologică**
- Secţiunea 201 Comisia de planificare în urgenţele epidemiologice
- Secţiunea 202 Planul de urgenţă epidemiologică
  a. Conţinut
  b. Distribuţie
  c. Reevaluare

Articolul III **Măsuri de depistare şi supraveghere a urgenţelor epidemiologice**
- Secţiunea 301 Raportarea
  a. Boli sau situaţii ameninţătoare la adresa sănătăţii
  b. Farmacişti
  c. Metodologia raportului
  d. Boli ale animalelor
  e. Laboratoare
  f. Exercitarea atribuţiilor
- Secţiunea 302 Supravegherea
  a. Identificarea persoanelor
  b. Interogarea persoanelor
  c. Examinarea utilităţilor şi a materialelor
  d. Exercitarea atribuţiilor
- Secţiunea 303 Schimbul de informaţii (comunicarea)

Articolul IV **Declararea stării de urgenţă epidemiologică**
- Secţiunea 401 Declaraţia
- Secţiunea 402 Conţinutul declaraţiei
- Secţiunea 403 Efectele declaraţiei
  a. Măsuri de urgenţă
  b. Coordonare
  c. Identificare
- Secţiunea 404 Exercitarea atribuţiilor
- Secţiunea 405 Anularea declaraţiei
  a. Ordin executiv
  b. Expirare automată
  c. Legislativul statal
  d. Conţinutul ordinului de anulare

Articolul V **Măsuri speciale în starea de urgenţă epidemiologică : managementul proprietăţii (infrastructurii)**

Secţiunea 501 Măsuri de urgenţă referitoare la utilităţi şi materiale
a. Utilităţi
b. Materiale

Secţiunea 502 Accesul la şi controlul utilităţilor şi proprietăţii – generalităţi
a. Folosirea materialelor şi utilităţilor
b. Folosirea utilităţilor de asistenţă medicală
c. Controlul materialelor
d. Controlul drumurilor şi al spaţiilor publice

Secţiunea 503 Administrarea, în siguranţă, a reziduurilor infecţioase
a. Măsuri adoptate
b. Controlul utilităţilor
c. Folosirea utilităţilor
d. Identificare

Secţiunea 504 Administrarea, în siguranţă, a rămăşiţelor umane
a. Măsurile adoptate
b. Intrarea în posesie
c. Administrarea
d. Controlul utilităţilor
e. Folosirea utilităţilor
f. Etichetare
g. Identificare

Secţiunea 505 Controlul proviziilor medicale
a. Procurare
b. Raţionalizare
c. Priorităţi
d. Distribuţie

Secţiunea 506 Compensaţii

Secţiunea 507 Distrugerea proprietăţii

Articolul VI **Măsuri speciale în starea de urgenţă epidemiologică : protecţia persoanelor**

Secţiunea 601 Protecţia persoanelor

Secţiunea 602 Examinarea şi testarea medicală

Secţiunea 603 Vaccinare şi tratament
a. Vaccinare
b. Tratament

Secţiunea 604 Izolarea şi carantina
a. Autorizaţii
b. Condiţii şi principii

c. Cooperare
d. Accesul în locaţiile de izolare sau carantină
Secţiunea 605 Proceduri de izolare şi carantină
a. Izolare şi carantină temporară fără preaviz
b. Izolare şi carantină cu preaviz
c. Eliberarea din izolare sau carantină
d. Proceduri
e. Asigurarea de către instanţă a asistenţei şi consolidarea cererilor
Secţiunea 606 Prelevarea probelor de laborator; realizarea testelor
a. Etichetare
b. Contaminare
c. Reţeaua de prelevare
d. Investigaţii criminalistice
Secţiunea 607 Accesarea şi dezvăluirea informaţiilor medicale protejate
a. Accesarea
b. Dezvăluirea
Secţiunea 608 Autorizarea şi numirea personalului sanitar
a. Furnizori de asistenţă medicală
b. Furnizori de asistenţă medicală din alte jurisdicţii
c. Personalul însărcinat cu examinarea medicală şi cea medico-legală
Articolul VII **Informaţii publice referitoare la starea de urgenţă epidemiologică**
Secţiunea 701 Răspândirea informaţiilor
a. Mijloace de răspândire
b. Limbaj
c. Accesibilitate
Secţiunea 702 Accesul la personalul de susţinere psihologică
Articolul VIII **Diverse**
Secţiunea 801 Cuprins
Secţiunea 802 Reguli şi regulamente
Secţiunea 803 Finanţări şi cheltuieli
a. Transferul de fonduri
b. Rambursări
c. Condiţii
d. Cheltuieli
Secţiunea 804 Responsabilităţi
a. Imunitatea instituţiilor statale
b. Responsabilităţile persoanei civile
Secţiunea 805 Compensaţii
a. Confiscarea proprietăţii

b. Acţionarea în justiţie
c. Nivelul compensaţiilor
Secţiunea 806 Împărţirea atributelor
Secţiunea 807 Anulări
Secţiunea 808 Clauză de protejare
Secţiunea 809 Legi conflictuale
a. Supremaţia legislaţiei federale
b. Legi conflictuale anterioare
Secţiunea 810 Data intrării în vigoare

Preambul

După tragicele evenimente din 11 septembrie 2001, naţiunea noastră a realizat că principala responsabilitate a guvernatorilor este aceea de a proteja sănătatea, siguranţa şi bunăstarea cetăţenilor. Pericolele noi care apar inclusiv apariţia sau revenirea unor boli infecţioase, şi incidentele cu multe cazuri produc populaţiei ameninţări imediate.

Este necesară o nouă concentrare asupra prevenţiei, detecţiei, managementului şi stopării urgenţelor din Sănătatea Publică.

Ameninţările din Sănătatea Publică, inclusiv cele cauzate de Bioterorism şi Epidemii solicită (presupun) exercitarea funcţiilor esenţiale guvernamentale

Întrucât fiecare stat este responsabil pentru apărarea sănătăţii, siguranţei şi bunăstării propriului popor, statul şi guvernele locale trebuie să fie capabile să răspundă rapid şi eficient urgenţelor în Sănătatea Publică.

Planul Model de acţiune al autorităţilor Statului în urgenţele din Sănătatea Publică investeşte, cu puterile specifice necesare, guvernatorii statelor şi autorităţile de Sănătate Publică.

Actul solicită întocmirea unui plan complex pentru a asigura un răspuns corespunzător în cazul unei urgenţe în Sănătatea Publică; aceasta facilitează detecţia precoce a urgenţei în sănătate prin autorizarea colectării şi raportării de date şi asigură investigarea imediată, prin garantarea accesului la informaţiile sanitare individuale, în circumstanţele specifice. În cursul urgenţelor de Sănătate Publică, oficialii statali şi locali sunt autorizaţi să folosească corect proprietatea necesară pentru îngrijiri, tratament, cazarea bolnavilor şi pentru distrugerea facilităţilor contaminate sau a bunurilor materiale. Ei sunt, de asemenea, împuterniciţi să asigure îngrijire, testări şi tratament, vaccinării persoanelor care sunt bolnave sau care au fost expuse la o boală transmisibilă (contagioasă) şi să separe bolnavii afectaţi de populaţia generală, pentru a întrerupe transmiterea.

În acelaşi timp „Actul" recunoaşte capacitatea statului de a răspunde la o urgenţă în Sănătatea Publică, respectând demnitatea şi drepturile persoanelor.

Exercitarea împuternicirilor în urgenţele în Sănătatea Publică, este destinată să promoveze binele comun. Abilitările în urgenţe

trebuie să fie ancorate într-o înţelegere detaliată a ameninţărilor din Sănătatea Publică şi transmiterea bolilor conduse de principiile justiţiei; statul şi guvernele locale, au sarcina să acţioneze cu toleranţă faţă de grupurile individuale. Actul cere ca în cursul unui eveniment, exercitarea împuternicirilor de urgenţă să asigure drepturile civile, libertăţile şi nevoile persoanelor expuse sau infectate, care vor fi protejate la maximum posibil în concordanţă cu scopul primar de a controla ameninţările din sănătate.

Legile din Sănătatea Publică, Justiţia noastră, în mod tradiţional, cumpănesc între binele comun şi libertăţile individuale civile.

Aşa cum judecătorul Harlan a scris „in the Seminel United States Supreme Court case Jacobson V. Massachusettes": „întregul popor trebuie să se unească cu fiecare cetăţean şi fiecare cetăţean cu popul întreg, ca fiecare să fie guvernat prin legi sigure pentru binele comun". „Actul" asigură un astfel de echilibru. El îi asigură pe oficialii statali şi locali cu capacitatea (abilitatea) de a preveni, detecta, conduce şi apoi stopa urgenţele din Sănătatea Publică fără a interfera inadecvat cu drepturile şi libertăţile civile. Actul caută să asigure un răspuns eficient şi la timp pentru urgenţele din Sănătatea Publică şi în acelaşi timp acordă respect pentru persoanele din toate grupurile.

Cu toate că modernizarea legii Sănătăţii Publice este o parte importantă a protecţiei populaţiei în cursul urgenţelor din Sănătatea Publică are nevoie ea însăşi de transformări (modificări). Pregătirea pentru urgenţele din Sănătatea Publică necesită o forţă de muncă sanitară în Sănătatea Publică bine pregătită, sisteme eficiente de colectare a datelor şi suficiente capacităţi de laborator.

Articolul I Titlu, concluzii, obiective şi definiţii

Secţiunea 101 Scurt Titlu

Acest document poate fi citat ca „Planul model de acţiune în caz de urgenţe epidemiologice la nivel de stat"

Secţiunea 102 Concluzii legislative

Legislaţia statală susţine că:

a. Guvernul trebuie să se străduiască mai mult pentru a proteja sănătatea, siguranţa şi bunăstarea generală a cetăţenilor săi.

b. Pericole noi, incluzând bolile infecţioase recurente şi emergente, precum şi incidentele cu numeroase victime civile, reprezintă ameninţări serioase şi imediate.
c. O reorientare a atenţiei asupra prevenţiei, depistării şi controlării urgenţelor epidemiologice este absolut necesară.
d. Ameninţările la adresa sănătăţii publice, inclusiv cele cauzate de bioterorism, pot necesita adoptarea unor măsuri excepţionale de către autorităţile guvernamentale.
e. Statul trebuie să aibă capacitatea de a răspunde rapid şi eficient unei ameninţări, potenţiale sau reale, la adresa sănătăţii publice.
f. Exercitarea autorităţii în aceste situaţii trebuie să aibă ca scop binele comunităţii.
g. Măsurile de urgenţă ce vor fi luate trebuie fundamentate pe o înţelegere ştiinţifică aprofundată a ameninţărilor la adresa sănătăţii publice şi a modalităţilor de transmitere a bolilor contagioase.
h. Conducându-se după principiile justiţiei şi ale antidiscriminării, este de datoria statului să acţioneze cu dreptate şi toleranţă faţă de indivizi sau grupuri.
i. Drepturile cetăţenilor la libertate, integritate corporală şi intimitate trebuie respectate pe cât mai mult posibil în concordanţă cu menţinerea şi protejarea sănătăţii şi siguranţei publice.
j. Acest document este necesar pentru a proteja sănătatea şi siguranţa cetăţenilor statului.

Secţiunea 103 Obiective

Obiectivele acestui document sunt:

a. Solicitarea realizării unui plan cuprinzător care să asigure o reacţie coordonată şi adecvată în cazul unei urgenţe epidemiologice.
b. Autorizarea raportării şi a strângerii de informaţii şi documente, managementului proprietăţii, protejării persoanelor şi accesului la comunicare.
c. Facilitarea depistării timpurii a unei urgenţe medicale şi autorizarea investigării imediate a acesteia prin acordarea accesului la informaţiile medicale personale în circumstanţele prevăzute.
d. Acordarea instituţiilor statale şi locale a autorităţii de a folosi şi rechiziţiona proprietatea privată dacă este necesară pentru îngrijirea, tratamentul, vaccinarea şi îngrijirea pacienţilor precum şi cea de a distruge materialele şi utilităţile contaminate.

e. Acordarea instituţiilor statale şi locale a autorităţii de a asigura îngrijire, tratament şi vaccinare persoanelor bolnave sau care au fost expuse la boli contagioase, precum şi de a separa persoanele afectate de restul populaţiei pentru a întrerupe transmiterea bolii.
f. Asigurarea satisfacerii necesităţilor persoanelor infectate sau expuse, într-un mod adecvat şi cât mai cuprinzător cu putinţă, luând în considerare că scopul principal este controlarea ameninţărilor la adresa sănătăţii publice.
g. Acordarea instituţiilor statale şi locale a mijloacelor de prevenţie, depistare, acţiune şi control a urgenţelor epidemiologice, fără interferenţe inutile cu drepturile şi libertăţile civile.

Secţiunea 104 Definiţii

a. **Bioterorismul** reprezintă folosirea intenţionată a oricărui microorganism, virus, substanţă infecţioasă sau produs biologic ce poate fi fabricat prin biotehnologie sau a oricărei componente, de origine naturală sau artificială, a unui asemenea microorganism, virus, substanţă infecţioasă sau produs biologic, cu scopul de a provoca moartea, îmbolnăvirea sau alte dereglări biologice ale oamenilor, animalelor, plantelor sau altor organisme vii, astfel încât să influenţeze acţiunile guvernului şi să se intimideze sau şantajeze populaţia civilă.
b. **Furnizor de asistenţă medicală** este orice persoană sau entitate care asigură servicii de asistenţă medicală precum, (dar nu numai), spitale, clinici şi cabinete medicale, instituţii de îngrijiri speciale, laboratoare medicale, medici, farmacişti, dentişti, asistente medicale, paramedici, tehnicieni de medicină de urgenţă şi laboranţi, lucrători pe ambulanţe.
c. **Boala contagioasă** este o boală infecţioasă care se poate transmite de la o persoană la alta.
d. **Reţeaua de prelevare** asigură metodologia de urmărire a probelor de laborator cu scopul de a asigura controlul şi evidenţa acestora de la prelevarea iniţială, până la utilizarea finală, realizându-se o supraveghere atentă a fiecărei etape începând cu colectarea, manevrarea, testarea, transportul, manipularea probelor şi a rezultatelor testelor.
e. **Utilităţi de asistenţă medicală** reprezintă orice instituţie, clădire sau agenţie non-federală sau orice componentă a acestora, de

natură publică sau privată profit sau non-profit), care are ca scop asigurarea de servicii medicale, tratament sau îngrijire, preventivă sau recuperatorie, pentru populaţie. Această definiţie include, (dar nu este limitată la): unităţi chirurgicale ambulatorii, anumite agenţii de sănătate, ospicii, spitale, infirmerii unităţi de asistenţă intermediară, centre de tratament renal, unităţi de asistenţă medicală pe termen lung, unităţi de asistenţă medicală, centre psihiatrice, unităţi ambulatorii, centre de sănătate publică, unităţi de reabilitare, unităţi rezidenţiale de tratament şi policlinici pentru adulţi. De asemenea, se includ (dar nu se limitează la) următoarele proprietăţi private, folosite în legătură cu cele specificate anterior: laboratoare, unităţi de cercetare, farmacii, spălătorii, unităţi de instruire şi găzduire a personalului sanitar, unităţi de alimentaţie pentru pacienţi şi personalul sanitar, birouri şi clădiri de birouri pentru persoanele ce acordă asistenţa medicală.

f. **Boala infecţioasă** este boala produsă de un organism viu sau alt patogen precum fungi, bacterii, paraziţi, protozoare sau virusuri. O boală infecţioasă poate fi sau nu transmisibilă de la o persoană la alta sau de la animale sau insecte la oameni.

g. **Reziduuri infecţioase**:
   i. **reziduurile biologice** includ: sânge şi produse de sânge, excreţii, exudate, secreţii, supuraţii şi alte umori, precum şi materiale contaminate cu sânge sau fluide corporale.
   ii. **culturi şi alte materiale** includ: agenţi etiologici şi produse biologice asociate, precum culturile, plăcile de cultură şi alte obiecte folosite pentru transferul, inocularea şi amestecarea culturilor, deşeuri provenite din producţia de seruri şi vaccinuri vii sau atenuate care au expirat.
   iii. **reziduurile patologice** includ: materiale bioptice şi orice ţesut uman, piese anatomice rezultate în urma procedurilor chirurgicale, obstetricale, de necropsie, autopsie sau manevre de laborator, precum şi cadavre animale expuse la agenţi patogeni în timpul cercetărilor sau excrementele ori alte deşeuri provenite de la aceste animale, mai puţin dinţii, formaldehida sau alţi agenţi conservanţi.
   iv. **obiecte ascuţite** includ: ace, catetere i.v. cu ace ataşate, bisturie, eprubete casabile sau seringi ce au fost scoase din ambalajele sterile originale.

h. **Izolarea** este separarea fizică şi reţinerea unui individ sau grupuri de indivizi care sunt infectate sau suspectate de a fi infectate cu o boală contagioasă sau posibil contagioasă faţă de restul populaţiei, pentru a preveni transmiterea bolii.

i. **Personal de susţinere psihologică** include (dar nu se limitează la) psihiatrii, psihologi, asistenţi sociali şi grupuri de asistenţă în situaţii de criză formate din voluntari.

j. **Miliţia organizată** include Garda Naţională Statală, garda naţională a armatei, garda naţională a aviaţiei sau orice altă forţă militară organizată conform legilor acestui stat.

k. **Informaţii medicale confidenţiale** sunt orice informaţii orale, scrise, electronice, vizuale sau de orice alt tip, care se referă la starea sănătăţii fizice şi mentale, trecută, actuală sau viitoare, sau alte condiţii, tratamente, servicii, produse achiziţionate sau primirea de asistenţă medicală şi care dezvăluie identitatea individului a cărui stare de sănătate este subiectul informaţiei, sau dacă există argumente rezonabile că o astfel de informaţie ar putea fi folosită singură sau împreună cu alte informaţii care sunt sau ar trebui să fie disponibile cu scopul de a afla identitatea respectivului individ.

l. **Autoritatea de sănătate publică** este [se inserează titulatura principalei agenţii, departament, divizie sau birou de sănătate publică a statului respectiv] orice agenţie guvernamentală locală care acţionează pentru protejarea sănătăţii populaţiei; sau orice persoană direct autorizată să acţioneze în numele [se inserează titulatura principalei agenţii, departament, divizie sau birou de sănătate publică a statului respectiv] sau a oricărei alte agenţii de sănătate publică.

m. **Urgenţa epidemiologică** este apariţia sau ameninţarea iminentă a unei boli sau condiţii de sănătate care:
   1. consideră că este provocată de:
      i. bioterorism
      ii. apariţia unor noi sau anterior controlaţi ori eradicaţi agenţi infecţioşi sau toxine biologice
      iii. [un dezastru natural]
      iv. [un atac sau accident chimic]
      v. [un atac sau accident nuclear]
   2. presupune un mare risc de producere a uneia din următoarele situaţii:
      i. un mare număr de decese în rândul populaţiei afectate

ii. un mare număr de incapacităţi grave sau de lungă durată în rândul populaţiei afectate
iii. expunerea pe scară largă la un agent infecţios sau toxic care presupune un risc mare de afectare a unui număr ridicat de persoane

n. **Autoritatea de siguranţă publică** este [se inserează titulatura celei mai importante agenţii, departament, divizie sau birou de siguranţă publică din acest stat]; sau orice altă agenţie guvernamentală locală care acţionează cu scopul de a proteja siguranţa publică; sau orice persoană direct autorizată să acţioneze în numele [se inserează titulatura celei mai importante agenţii, departament, divizie sau birou de siguranţă publică din acest stat] sau orice altă agenţie locală.
o. **Carantina** este separarea fizică şi reţinerea unui individ sau grup de indivizi care au fost sau există posibilitatea să fi fost expuşi la o boală contagioasă sau posibil contagioasă şi care nu prezintă semne sau simptome ale acesteia faţă de restul populaţiei cu scopul de a împiedica transmiterea bolii.
p. **Probele de laborator** includ, (dar nu se limitează la) sânge, spută, urină, scaun, alte fluide corporale, reziduuri, ţesuturi sau culturi, necesare pentru efectuarea testelor de diagnostic.
q. **Testele** includ, (dar nu se limitează la) orice analiză în scop diagnostic sau investigaţional necesar pentru prevenirea răspândirii unei boli şi pentru protejarea sănătăţii, siguranţei şi bunăstării populaţiei.
r. **Tribunalul** este instanţa aparţinând districtului în care s-a produs izolarea sau carantina şi care este desemnată de Planul de Urgenţă Epidemiologică conform Articolului II al acestui document, sau instanţa din districtul în care s-a declarat starea de urgenţă epidemiologică.

Rezumat legislativ: Definiţia „bioterorismului" a fost adaptată după cea din18 U.S.C.A. § 178 (West 2000) şi după cele folosite de Biroul de Evidenţă Generală. Definiţiile pentru „reţea de prelevare", „probe de laborator", şi „teste" au fost adaptate după ALA. CODE § 25-5-331 (2000). Definiţia pentru „utilităţi de asistenţă medicală" a fost adaptată după ARK. CODE ANN. § 20-13-901 (Michie 2000); CAL. BUS. § PROF. CODE § 4027 (West 2001); FLA. STAT. ANN. § 159.27 (West 2000). Definiţia pentru „furnizor de asistenţă medicală" a fost adaptată după OKLA.STAT.ANN.

tit.74 § 1304 (West 2001). Definiţia pentru „reziduuri infecţioase" a fost adaptată după OR. REV.STAT. § 459.386 (1999). Definiţia pentru „miliţia organizată" a fost adaptată după NZ CLS MILITARY § 1 (2001), MISS.CODE ANN § 31-1-1 (2001), O.C.G.A. § 38-2-2 (2000) şi CONN.GEN.STAT: § 27-141. Definiţiile pentru „autoritatea de sănătate publică" şi „informaţii medicale confidenţiale" au fost adaptate după LAWRENCE O. GOSTIN AND JAMES HODGE, JR. THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999. Definiţia „urgenţei epidemiologice" a fost adaptată după ACOLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-2103 1.5) (West 2001).

Articolul II Planificarea în caz de urgenţă epidemiologică

Secţiunea 201 Comisia de planificare în caz de urgenţe epidemiologice

Guvernatorul trebuie să numească Comisia de Planificare în caz de Urgenţe Epidemiologice „Comisia"), formată din conducătorii statului sau reprezentanţii lor, agenţiile considerate de guvernator ca pregătite să reacţioneze în situaţii de urgenţă epidemiologică, un grup reprezentativ de jurişti ai statului, membrii ai legislativului şi orice alte persoane alese de guvernator. Guvernatorul trebuie, de asemenea, să numească şi conducerea Comisiei.

Rezumat legislativ. Secţiunea 201 este adaptată după ACOLO.REV.STAT.ANN: § 24-32-2104 (West 2001); 2001 ILL. LAWS 73 (5).

Secţiunea 202 Planul de urgenţă epidemiologică

a. **Cuprins.** Comisia, în şase luni de la numirea sa, are obligaţia să furnizeze guvernatorului un plan de răspuns faţă de o urgenţă epidemiologică, incluzând precizări şi îndrumări despre următoarele:
   1. Informarea şi comunicarea cu populaţia în timpul unei stări de urgenţă epidemiologică în concordanţă cu acest document
   2. Coordonarea centralizată a resurselor, forţei de lucru şi serviciilor, incluzând coordonarea reacţiei agenţiilor statale, locale sau federale.

3. Depistarea, procurarea, depozitarea, transportul, administrarea şi distribuirea materialelor esenţiale, incluzând, dar nu numai, materiale medicale, medicamente, vaccinuri, alimente, adăposturi, îmbrăcăminte şi paturi.
4. Conformarea la prevederile de raportare din Secţiunea 301.
5. Activitatea continuă a sistemului juridic, incluzând, dacă este necesar, identificarea şi instruirea personalului cu scopul de a funcţiona ca judecători de urgenţă în cazuri privind măsurile de izolare sau carantină descrise în „Plan".
6. Metodele de evacuare a populaţiei, cazarea şi hrănirea acesteia.
7. Identificarea şi pregătirea furnizorilor de asistenţă medicală pentru diagnosticarea şi tratarea persoanelor afectate de o boală infecţioasă.
8. Vaccinarea persoanelor în conformitate cu prevederile acestui document.
9. Tratamentul persoanelor care au fost expuse sau care suferă de o boală infecţioasă, care poate reprezenta cauza unei urgenţe epidemiologice.
10. Debarasarea, în siguranţă, de reziduurile infecţioase şi rămăşiţele umane în conformitate cu prevederile „Planului".
11. Controlul eficient şi sigur al persoanelor izolate sau în carantină, vaccinate, testate sau tratate în cursul unei stări de urgenţă epidemiologică.
12. Depistarea sursei şi a consecinţelor infecţiei
13. Asigurarea că fiecare oraş şi regiune a statului stabilesc următoarele:
    i. locaţii unde vor fi izolate sau plasate în carantină persoanele afectate, în conformitate cu prevederile acestui document
    ii. locaţii unde se vor distribui materiale medicale, hrană şi alte obiecte de strictă necesitate către populaţie.
    iii. locaţii unde poate fi cazat şi hrănit personalul de sănătate publică şi cel de intervenţie în caz de urgenţă.
    iv. şosele şi mijloace de transport pentru persoane şi materiale.

b. **Distribuţie.** Comisia va distribui acest plan celor care vor fi responsabili de aplicarea sa, altor persoane interesate, precum şi publicului larg, urmărind concluziile şi comentariile lui.
c. **Reevaluare.** Comisia trebuie să reevalueze anual acest plan pentru a reacţiona cât mai bine la o urgenţă epidemiologică.

Rezumat legislativ: Secţiunea 202 este adaptată după ACOLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-2104 (West 2001); ILL. LAWS 73 (5).

Articolul III Măsuri de depistare şi supraveghere a urgenţelor epidemiologice

Secţiunea 301 Raportarea

a. **Boli sau alte condiţii de sănătate**. Furnizorul de asistenţă medicală, medicul legist sau examinatorul medical trebuie să raporteze orice caz al unei persoane care prezintă o boală sau o condiţie de sănătate ce poate cauza o potenţială urgenţă epidemiologică. Bolile şi condiţiile de sănătate ce trebuie raportate includ, (dar nu sunt limitate la) bolile cauzate de agenţii biologici menţionaţi în 42 C.F.R. § 72 app. A 2000 sau orice altă afecţiune menţionată de autoritatea de sănătate publică.

b. **Farmaciştii**. În plus faţă de cererile anterioare, farmaciştii trebuie să raporteze creşterea neobişnuită a solicitărilor de medicamente, orice tipuri neobişnuite de reţete sau orice apelări neobişnuite la serviciile farmaciilor şi care ar putea semnala o potenţială urgenţă epidemiologică. Situaţiile legate de prescripţii ce necesită raportare includ, (dar nu numai):
   1. o creştere neobişnuită a solicitărilor de reţete sau medicamente cu vânzare liberă pentru tratamentul unor afecţiuni pe care autoritatea de sănătate publică le stabileşte conform regulamentelor.
   2. o creştere neobişnuită a prescripţiilor de antibiotice.
   3. orice prescripţie pentru tratamentul unei boli relativ neobişnuite sau care poate fi asociată cu bioterorismul.

c. **Metodologia raportului.** Raportul trebuie remis, pe cale electronică sau în scris, în cel mult douăzeci şi patru de ore către autoritatea de sănătate publică. El trebuie să cuprindă cât mai multe din informaţiile următoare: boala sau afecţiunea la care se referă raportul în cauză, numele pacientului, data naşterii, sexul, rasa, ocupaţia, adresa domiciliului şi a locului de muncă inclusiv oraşul şi regiunea); numele şi adresa furnizorului de asistenţă medicală, a legistului, a examinatorului medical şi a persoanei care întocmeşte raportul dacă este alta decât cele menţionate anterior; orice altă informaţie necesară pentru localizarea pacientului în vederea continuării investigaţiilor. Pentru cazurile referitoare la muşcăturile

de animale sau insecte, trebuie raportată locaţia probabilă a animalului sau a insectei respective, precum şi numele şi adresa oricărui proprietar cunoscut.

d. **Boli ale animalelor.** Orice medic veterinar, proprietar de animale, director al unui laborator de diagnostic veterinar sau orice persoană însărcinată cu îngrijirea animalelor trebuie să raporteze orice animal bolnav sau suspect de a avea o boală ce poate cauza o potenţială urgenţă epidemiologică. Raportul trebuie remis, pe cale electronică sau în scris, în cel mult douăzeci şi patru de ore către autoritatea de sănătate publică şi trebuie să cuprindă cât mai multe din informaţiile următoare: boala sau afecţiunea la care se referă raportul în cauză, localizarea probabilă a animalului în cauză, numele şi adresa oricărui proprietar cunoscut, numele şi adresa persoanei care a realizat raportul.

e. **Laboratoare.** Pentru prevederile acestei secţiuni definiţia „**furnizorului de asistenţă medicală**" va cuprinde şi laboratoarele medicale din afara statului, cu condiţia ca acestea să fie în acord cu condiţiile de raportare ale statului. Rezultatele trebuie transmise de laboratorul care realizează testele, dar şi laboratorul din interiorul statului, care transmite probele celui din afara statului, are sarcina de a raporta rezultatele.

f. **Exercitarea atribuţiilor.** Autoritatea de sănătate publică poate augmenta prevederile aceste Secţiuni în conformitate cu regulile şi recomandările de exercitare a atribuţiilor existente.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 301, limbajul folosit în subsecţiunile (a) – (d) sunt adaptate după 6 COLO. CODE REGS. § 1009-1, reg. 1. (WESTLAW în anul 2001), cu excepţia listei de situaţii din (b) care a fost adaptată după Bioterrorism Readiness Plan: A Template for Healthcare Facilities (realizat de APIC Bioterrorism Task Force & CDC Hospital Infections Program Bioterrorism Working Group). Subsecţiunea (c) a fost adaptată după 6 COLO. CODE REGS. § 1009-1, reg. 3 (WESTLAW în anul 2001)

Secţiunea 302 Supravegherea

Autoritatea de sănătate publică trebuie să verifice existenţa cazurilor de boală sau a afecţiunilor care pot fi cauza unei potenţiale urgenţe epidemiologice, să investigheze toate aceste cazuri, să depisteze sursele de infecţie şi să asigure adoptarea unor măsuri de

control adecvate, precum şi să stabilească distribuţia bolilor sau a altor afecţiuni. Pentru a îndeplini aceste sarcini, autoritatea de sănătate publică trebuie să abordeze persoanele expuse după cum urmează:

a. **Identificarea persoanelor**. Acţionând conform informaţiilor obţinute în concordanţă cu Secţiunea 301, sau alte informaţii de încredere, autoritatea de sănătate publică trebuie să identifice persoanele despre care se crede că au fost expuse la o boală sau afecţiune ce poate cauza o eventuală urgenţă epidemiologică.
b. **Interogarea persoanelor.** Autoritatea de sănătate publică trebuie să sfătuiască şi să interogheze asemenea persoane când acest lucru este necesar pentru a identifica persoanele expuse şi a obţine informaţii referitoare la sursa şi la răspândirea bolilor sau a altor afecţiuni. Asemenea informaţii cuprind numele şi adresa, inclusiv oraşul şi regiunea oricărei persoane de la care s-a luat sau la care s-a transmis boala sau afecţiunea respectivă.
c. **Examinarea utilităţilor şi a materialelor.** Autoritatea de sănătate publică trebuie, în scopuri examinatorii, să închidă, să evacueze sau să decontamineze orice utilitate, precum şi să decontamineze sau să distrugă orice material când se suspectează întemeiat că respectivele utilităţi sau materiale pun în pericol sănătatea populaţiei.
d. **Exercitarea atribuţiilor.** Autoritatea de sănătate publică poate augmenta prevederile aceste Secţiuni în conformitate cu regulile şi recomandările de exercitare a atribuţiilor existente. Un ordin de aplicare a prevederilor acestei Secţiuni va fi imediat pus în aplicare de autoritatea de sănătate publică.

Rezumat legislativ. În secţiunea 302 textul principal despre „Supraveghere" a fost adaptat după CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120575 (West 1996). Subsecţiunile (a) şi (b) au fost adaptate după FLA. STAT. ANN. § 392.54 (West 1998); CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120555 (West 1996); N.Y. COMP. CODES R. & REGS. tit. 10, § 2.6 (LEXIS 12 Oct. 2001).

Secţiunea 303 Schimbul de informaţii

a. Atunci când autoritatea de siguranţă publică sau altă agenţie guvernamentală, locală sau statală, află despre un caz de boală sau afecţiune ce trebuie raportată, despre un focar epidemic neobişnuit sau despre un eveniment neobişnuit, ce ar putea

cauza o urgenţă epidemiologică, trebuie să anunţe imediat autoritatea de sănătate publică.

b. Atunci când autoritatea de sănătate publică află despre un caz de boală sau afecţiune ce trebuie raportată, un focar epidemic neobişnuit sau despre un eveniment neobişnuit, ce este suspectat că ar avea legătură cu bioterorismul, trebuie să anunţe imediat autoritatea de siguranţă publică precum şi autorităţile statale, atât cele sanitare cât şi cele de securitate.

c. Schimbul de informaţii asupra unor cazuri de boală sau afecţiuni ce trebuie raportate, focare neobişnuite sau evenimente suspecte, între autoritatea de sănătate publică şi cea de securitate, trebuie să se limiteze la cele asupra tratamentului, controlului, investigaţiilor şi prevenţiei unei urgenţe epidemiologice.

Rezumat legislativ. Secţiunea 303 a fost adaptată după 6 COLO. CODE REGS. § 1009-1, reg. 6 WESTLAW în anul 2001).

Articolul IV Declararea stării de urgenţă epidemiologică

Secţiunea 401 Declaraţia

Starea de urgenţă epidemiologică poate fi declarată de către guvernator în cazul producerii unei „urgenţe epidemiologice", aşa cum este definită în Secţiunea 1-104 (m). Înainte de a face această declaraţie, guvernatorul trebuie să se consulte cu autoritatea de sănătate publică şi, eventual, cu alţi experţi de sănătate publică sau de altă natură, dacă este necesar. Guvernatorul poate decide să declare starea de urgenţă fără a se mai consulta cu autoritatea de sănătate publică sau alţi experţi dacă situaţia necesită o reacţie promptă.

Rezumat legislativ. Secţiunea 401 este adaptată după conţinutul COLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-2104(3) (a), 4 (West 2001); 42 U.S.C.A. § 247d (WEST 1991 & Supp. 2001).

Secţiunea 402 Conţinutul declaraţiei. Starea de urgenţă epidemiologică va fi declarată printr-un ordin executiv care trebuie să specifice:

a. natura urgenţei epidemiologice

b. subdiviziunile politice sau ariile geografice care fac subiectul declaraţiei
c. condiţiile de producere a urgenţei epidemiologice
d. durata stării de urgenţă epidemiologică, dacă este mai mică de 30 de zile
e. autoritatea de sănătate publică principală, responsabilă de urgenţă.

Rezumat legislativ. Secţiunea 402 a fost adaptată după COLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-21044) (West 2001); 2001 LA. ACTS 1148

Secţiunea 403 Consecinţele declaraţiei

Declararea stării de urgenţă epidemiologică va declanşa reacţia de răspuns şi recuperare după dezastre a statului, precum şi planurile de urgenţă locale şi inter-jurisdicţionale în subdiviziunea(ile) politice sau aria(ile) geografice afectate. Această declaraţie autorizează mobilizarea şi utilizarea forţelor la care face referire planul de acţiune, precum şi folosirea şi distribuţia proviziilor, echipamentelor, materialelor şi utilităţilor colectate, stocate sau disponibile conform acestui document.

a. **Măsuri de urgenţă**. În timpul unei urgenţe epidemiologice, guvernatorul poate lua următoarele măsuri:
   1. Suspendarea prevederilor oricărui statut regulamentar ce stipulează procedurile de conducere a afacerilor statului sau a ordinelor, regulilor şi regulamentelor oricărei agenţii statale, dacă urmarea lor previne, împiedică sau întârzie adoptarea de către agenţia de sănătate publică a măsurilor necesare incluzând achiziţionarea celor necesare pentru a răspunde la o urgenţă epidemiologică, precum şi dacă ele cresc ameninţarea la adresa sănătăţii publice.
   2. Utilizarea tuturor resurselor guvernamentale şi ale subdiviziunilor sale politice disponibile, în măsura necesară răspunsului la urgenţa epidemiologică.
   3. Transferul conducerii personalului şi al funcţiilor departamentelor şi agenţiilor statale pentru a realiza sau facilita programele de răspuns şi recuperare referitoare la urgenţele epidemiologice.
   4. Mobilizarea unei părţi întregii sau a întregii miliţii organizate sub comanda statului. Ordinul de activare a acesteia

trebuie să stipuleze motivele acestei mobilizări şi obiectivele ce trebuie îndeplinite.

5. Acordarea sau solicitarea de ajutor către alte state, în conformitate cu orice înţelegere de urgenţă interstatală încheiată cu acest stat.
6. Solicitarea ajutorului guvernului în concordanţă cu programele şi regulamentele în vigoare.

b. **Coordonarea**. Autoritatea de sănătate publică trebuie să coordoneze toate aspectele răspunsului statului la o urgenţă epidemiologică. Ea va deţine principala jurisdicţie, responsabilitate şi autoritate pentru:

1. Planificarea şi executarea unei evaluări a stării de urgenţă, a liniştirii acesteia, precum şi a capacităţii de răspuns şi recuperare.
2. Coordonarea autorităţilor locale şi statale în vederea răspunsului la o urgenţă epidemiologică.
3. Colaborarea cu autorităţile guvernamentale, oficialităţi ale altor state, companii sau alte organizaţii private.
4. Coordonarea operaţiunilor de recuperare şi a iniţiativelor de atenuare a urgenţei epidemiologice.
5. Organizarea activităţilor de informare publică cu privire la răspunsul faţă de urgenţa epidemiologică.

c. **Identificarea**. După declararea stării de urgenţă trebuie realizată cât mai rapid o identificare specială a personalului autorităţii de sănătate publică. Aceasta trebuie să indice autoritatea funcţionarului de sănătate publică şi atribuţiile acestuia în timpul stării de urgenţă. Personalul sanitar va trebui să poarte această identificare la vedere.

Rezumat legislativ. Textul principal al secţiunii 403 a fost adaptat după ACOLO. REV. STAT. ANN. § 24-32-2104(5) (West 2001); 2001 ILL. LAWS 73(11). Secţiunea 403, subsecţiunea (a) a fost adaptată după 2001 ILL.LAWS 73(7); cu excepţia paragrafului (4) care a fost adaptat după ARIZ:REV:STAT:ANN. § 26-172 (West 2000). Subsecţiunea (b) a fost realizată în concordanţă cu Acordul de Asistenţă în Dezastre şi Acordul Interstatal de Apărare Civilă şi contra Dezastrelor a Statului Alaska, As. § 26.23.130. Subsecţiunea (c) a fost adaptată după KY. REV. STAT. ANN. § 39A.050(2)d) (LEXIS în anul 2001 Sess.).

Secţiunea 404 Exercitarea atribuţiilor

În timpul urgenţei epidemiologice, autoritatea de sănătate publică poate solicita asistenţă pentru executarea ordinelor prevăzute în acest document de la autoritatea siguranţei publice. Aceasta, la rândul ei, poate solicita ajutorul miliţiei organizate în scopul realizării ordinelor autorităţii sanitare.

Rezumat legislativ. Secţiunea 404 a fost adaptată după ARIZ. REV. STAT. ANN. § 26-172 (West 2000).

Secţiunea 405 Anularea declaraţiei stării de urgenţă

a. **Ordinul executiv**. Guvernatorul va anula declaraţia stării de urgenţă epidemiologică printr-un ordin executiv în urma stabilirii că apariţia bolii sau a altei afecţiuni, ce a declanşat criza, nu mai prezintă un risc crescut de producere a unui mare număr de victime, incapacităţi severe sau pe termen lung, sau a riscului ridicat al afectării ulterioare a unui important număr de persoane din rândul populaţiei afectate.
b. **Expirarea automată**. Dacă nu se încalcă nici una din prevederile acestui document, starea de urgenţă epidemiologică expiră automat după treizeci (30) de zile, doar dacă nu este reînnoită de către guvernator în conformitate cu standardele şi procedurile stabilite anterior în acest Articol. Orice astfel de reînnoire va expira şi ea, după treizeci (30) de zile dacă nu este reînnoită de către guvernator în conformitate cu standardele şi procedurile prevăzute în acest Articol.
c. **Legislativul statal**. Printr-un vot majoritar în ambele camere, legislativul statului poate anula declaraţia stării de urgenţă în orice moment începând de la data declaraţiei şi până când se ajunge la concluzia că apariţia bolii sau a altei afecţiuni ce a declanşat criza, nu mai prezintă un risc crescut de producere a unui mare număr de victime, incapacităţi severe sau pe termen lung, sau a riscului ridicat al afectării ulterioare a unui important număr de persoane din rândul populaţiei afectate. O astfel de anulare de către legislativ va prima asupra oricărei decizii de reînnoire luate de guvernator.
d. **Conţinutul ordinului de anulare**. Toate ordinele sau acţiunile legislative ca anulează declaraţia unei stări de urgenţă epidemiologică, trebuie să indice natura urgenţei zonale, ce a fost

ameninţată, şi condiţiile ce au făcut posibilă anularea acestei declaraţii.

Rezumat legislativ. Secţiunea 405 a fost adaptată după ACOLO. REV. STAT. ANN. §§ 24-32-2104(3)a), 4 (West 2001); 42 U.S.C.A. § 247d (West 1991 & Supp. 2001); 2001 LA. ACTS 1148.

Articolul V Măsuri speciale în starea de urgenţă epidemiologică: managementul infrastructurii

Secţiunea 501 Măsuri de urgenţă referitoare la utilităţi şi materiale

Autoritatea de sănătate publică îşi poate exercita, pe parcursul stării de urgenţă epidemiologică, următoarele atribuţii referitoare la utilităţi şi materiale.

a. **Utilităţi**. Închiderea, evacuarea directă şi obligatorie, decontaminarea sau solicitarea decontaminării oricărei utilităţi despre care există argumente plauzibile că ar pune în pericol sănătatea publică.
b. **Materiale**. Decontaminarea sau solicitarea decontaminării sau a distrugerii oricărui material despre care există argumente plauzibile că ar pune în pericol sănătatea publică.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 501, subsecţiunea (a) a fost adaptată după GA. CODE ANN. § 38+3+51 (1995); Subsecţiunea (b) a fost adaptată după COLO. REV. STAT. ANN. § 24+32+2104 (West 2001).

Secţiunea 502 Accesul la – şi controlul utilităţilor şi proprietăţii – generalităţi

Autoritatea de sănătate publică poate exercita, pe parcursul stării de urgenţă, următoarele atribuţii referitoare la utilităţi, materiale, drumuri şi spaţii publice.

a. **Folosirea materialelor şi a utilităţilor**. Procurarea, prin ordin judecătoresc sau altfel, construcţia, închirierea, transportul, depozitarea, administrarea, renovarea şi distribuţia materialelor şi utilităţilor, în măsura necesară şi justificată, pentru a putea răspunde unei urgenţe epidemiologice, precum şi dreptul de a

intra imediat în posesia acestora. Aceste materiale şi utilităţi includ (dar nu se limitează la): mijloace de comunicaţie şi de transport; proprietăţi imobiliare, carburanţi, alimente şi îmbrăcăminte.

b. **Folosirea utilităţilor de asistenţă medicală**. Solicitarea unităţilor de asistenţă medicală de a furniza servicii sau de a folosi utilităţile lor, dacă este necesar, pentru reacţia în faţa urgenţei epidemiologice ca o condiţie a autorizării şi permisiunii de a-şi continua activitatea în interiorul statului. Utilizarea unităţilor de asistenţă medicală pot include administrarea şi supravegherea acestora de către autoritatea de sănătate publică, pe o perioadă limitată sau nelimitată, dar care nu va depăşi niciodată termenul de anulare a declarării stării de urgenţă.

c. **Controlul materialelor**. Inspectarea, controlul, restricţionarea, reglementarea prin raţionalizarea şi folosirea cotelor, interzicerea transporturilor, alocarea, utilizarea, vânzarea, dispensarea, distribuţia sau transportul hranei, carburanţilor, hainelor şi altor bunuri în măsura necesară pentru a face faţă unei urgenţe epidemiologice.

d. **Controlul drumurilor şi al spaţiilor publice**
   1. Stabilirea rutelor, a mijloacelor de transport şi a destinaţiilor în legătură cu evacuarea populaţiei şi aprovizionarea serviciilor de urgenţă.
   2. Controlul şi limitarea intrărilor şi ieşirilor din zonele afectate sau ameninţate, a deplasării populaţiei, precum şi a ocupării clădirilor din interiorul zonei respective în măsura necesară unui răspuns adecvat faţă de urgenţa epidemiologică.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 502, subsecţiunile (a) şi (b) sunt adaptate după GA. CODE ANN. § 38-3-51 (1995). Subsecţiunile (c) şi (d) au fost adaptate după 2001 LA. ACTS 1148; 2001 ILL. LAWS 73; cu excepţia (d)(2) care are ca sursă şi GA. CODE ANN. § 38-3-51 (1995).

Secţiunea 503 Administrarea, în siguranţă, a reziduurilor infecţioase

Autoritatea de sănătate publică poate lua, pe parcursul stării de urgenţă, următoarele măsuri cu privire la administrarea, în siguranţă, a deşeurilor infecţioase:

a. **Măsuri adoptate**. Adoptarea şi realizarea măsurilor ce au ca obiectiv administrarea sigură a reziduurilor infecţioase în

măsura necesară răspunsului la urgenţa epidemiologică. Aceste măsuri includ, (dar nu se limitează la): colectarea, depozitarea, utilizarea, distrugerea, tratarea, transportul şi debarasarea de reziduurile infecţioase.

b. **Controlul utilităţilor.** Solicitarea oricărei firme sau instituţii autorizate de a colecta, depozita, utiliza, distruge, trata, transporta sau a se debarasa de reziduurile infecţioase în conformitate cu legile acestui stat. De asemenea, orice companie de salubritate are obligaţia de a accepta aceste deşeuri sau de a permite folosirea proprietăţilor acestora în măsura necesară unei reacţii adecvate faţă de urgenţa epidemiologică, ca o condiţie a autorizării şi permisiunii de a-şi continua activitatea în interiorul acestui stat. Folosirea acestor bunuri şi utilităţi includ transferul administrării şi supervizării lor către autoritatea de sănătate publică, pe o perioadă limitată sau nelimitată, fără a depăşi data anulării declaraţiei stării de urgenţă.

c. **Folosirea utilităţilor.** Administrarea, prin ordin judecătoresc sau altfel, a companiilor şi utilităţilor autorizate să colecteze, depoziteze, utilizeze, distrugă, trateze, transporte sau să se debaraseze de reziduurile infecţioase în conformitate cu legile acestui stat, precum şi a oricărei companii de salubritate sau a altor proprietăţi de acest tip în măsura necesară răspunsului faţă de o urgenţă epidemiologică cu dreptul de a intra imediat în posesia acestora.

d. **Identificare.** Toţi sacii, toate cutiile sau alte recipiente de depozitare a reziduurilor infecţioase vor fi identificate cu claritate, menţionându-se conţinutul şi, dacă se cunoaşte, tipul de deşeuri infecţioase.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 503, subsecţiunea (d) a fost adaptată după OR. REV. STAT. § 459.390 (1999); MINN: STAT. ANN. § 116.782) (West 1997 & Supp. 2001); MONT. CODE ANN. § 75-10-1005 (2001).

Secţiunea 504 Administrarea, în siguranţă, a rămăşiţelor umane

Autoritatea de sănătate publică poate lua, pe parcursul stării de urgenţă, următoarele măsuri referitoare la administrarea, în siguranţă, a rămăşiţelor umane.

a. **Măsuri adoptate.** Adoptarea şi aplicarea măsurilor necesare pentru administrarea, în siguranţă, a rămăşiţelor umane în măsura în care sunt necesare pentru un răspuns adecvat în faţa unei urgenţe epidemiologice. Aceste măsuri includ, (dar nu sunt limitate la): îmbălsămarea, înmormântarea, cremarea, îngroparea, dezgroparea, transportarea şi debarasarea de rămăşiţele umane.
b. **Posesia.** Intrarea în posesia sau controlul oricăror rămăşiţe umane.
c. **Administrare.** Ordonarea dispunerii de rămăşiţele umane ale unei persoane care a decedat în urma unei boli contagioase, prin înmormântare sau cremare, în douăzeci şi patru (24) de ore de la deces. În măsura posibilă, trebuie respectate credinţele religioase, culturale, familiale şi individuale, când se dispune de rămăşiţe umane.
d. **Controlul utilităţilor.** Solicitarea oricărei companii autorizate de îmbălsămare, înmormântare, cremare, îngropare, dezgropare, transport şi debarasare de rămăşite umane în conformitate cu legile statului, în măsura necesară unei reacţii adecvate faţă de urgenţa epidemiologică, ca o condiţie a autorizării şi permisiunii de a-şi continua activitatea în interiorul acestui stat. Folosirea acestor bunuri şi utilităţi includ transferul administrării şi supervizării lor către autoritatea de sănătate publică, pe o perioadă limitată sau nelimitată, fără a depăşi data anulării declaraţiei stării de urgenţă.
e. **Folosirea utilităţilor.** Administrare, prin ordin judecătoresc sau altfel, a companiilor autorizate de îmbălsămare, înmormântare, cremare, îngropare, dezgropare, transport şi debarasare de rămăşite umane în conformitate cu legile statului, în măsura necesară a unei reacţii adecvate faţă de urgenţa epidemiologică, cu dreptul de a intra imediat în posesia acestora.
f. **Etichetare.** Orice rămăşiţe umane, înainte de distrugerea lor, trebuie etichetate cu claritate menţionându-se identitatea decedatului şi cauza morţii acestuia. Orice rămăşiţe umane ale unei persoane decedate în urma unei boli contagioase trebuie să aibă o etichetă externă, vizibilă, ce menţionează că acestea sunt infectate şi, dacă se cunoaşte, boala contagioasă în cauză.
g. **Identificare.** Orice persoană responsabilă cu administrarea rămăşiţelor umane trebuie să ţină o evidenţă, scrisă sau

electronică, a acestora precum şi a oricăror informaţii disponibile ce ar ajuta la identificarea decedatului, circumstanţele decesului şi modul de debarasare. Dacă identificarea resturilor umane nu este posibilă înainte de dispunerea de acestea, o persoană autorizată trebuie, în măsura posibilă, să le amprenteze şi să le fotografieze, să obţină informaţii de identificare dentară şi să preleveze o probă de ADN. Toate informaţiile strânse în conformitate cu acest paragraf trebuie transmise, cât mai rapid, autorităţii de sănătate publică.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 504, subsecţiunea (a) este adaptată după CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 102115 (West 1996); GA. CODE ANN. § 43-18-72(b) (1999). Subsecţiunea (b) a fost adaptată după CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120140 West 1996). Subsecţiunea (c) a fost adaptată după OHIO REV. CODE ANN. § 3707.19 (Anderson 1999). Subsecţiunea (d) este adaptată după KY. REV. STAT. ANN. § 39F.0204) (LEXIS în Sess. 2001). Subsecţiunea (f) este adaptată după LA. REV. STAT. ANN. § 40:1099.1 (West 2001). Subsecţiunea g) a fost adoptată după OHIO REV. CODE ANN. § 313.8 (Anderson 1998 & Supp. 200)

Secţiunea 505 Controlul proviziilor medicale

a. Procurare. Autoritatea de sănătate publică poate achiziţiona şi distribui anti-toxine, seruri, vaccinuri, agenţi imunizatori, antibiotice şi alţi agenţi farmaceutici sau materiale sanitare care sunt considerate necesare pentru pregătirea răspunsului faţă de o urgenţă epidemiologică, fără a avea nevoie de alte autorizaţii legislative.

b. Raţionalizare. Dacă starea de urgenţă epidemiologică duce la o lipsă, la nivel statal sau regional, a produselor prevăzute la punctul a), chiar dacă acest produs a fost achiziţionat sau nu de către autoritatea de sănătate publică, aceasta poate controla, restricţiona şi reglementa, prin raţionalizarea şi folosirea cotelor, interzicerea transporturilor, a distribuţiei, utilizării, vânzării, oricărui produs necesar pentru protecţia sănătăţii publice, a siguranţei şi a bunăstării populaţiei acestui stat.

c. Priorităţi. Când se va face raţionalizarea sau se vor lua alta decizii referitoare la aprovizionare şi distribuţie, autoritatea

de sănătate publică poate acorda prioritate furnizorilor de asistenţă medicală, personalului de răspuns la dezastre şi personalului de pompe funebre.

d. **Distribuţie.** În timpul unei urgenţe epidemiologice, autoritatea de sănătate publică poate procura, depozita şi distribui orice anti-toxine, seruri, vaccinuri, agenţi imunizanţi, antibiotice şi alţi agenţi farmaceutici sau materiale sanitare localizate în acest stat, în măsura necesară răspunsului la urgenţa epidemiologică, cu dreptul de a intra imediat în posesia acestora. Dacă urgenţa epidemiologică afectează mai multe state, nici o prevedere a acestei Secţiuni nu poate fi interpretată în sensul de a permite autorităţii de sănătate publică să obţină anti-toxine, seruri, vaccinuri, agenţi imunizanţi, antibiotice sau alţi agenţi farmaceutici ori alte materiale sanitare cu scopul de a acumula aceste materiale sau de a preveni distribuţia echitabilă şi corectă a acestora între statele afectate.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 505, subsecţiunea (a) este adaptată după N.H. REV.STAT. ANN § 141-C-17 (1996). Subsecţiunea (b) a fost adaptată după CONN.GEN. STAT. ANN. § 42-231 (West 1958)

Secţiunea 506 Compensaţii

Statul va plăti compensaţii doar proprietarilor utilităţilor şi materialelor rechiziţionate pe baze legale de către autoritatea de sănătate publică, cu scopul de a fi utilizate, temporar sau permanent, în conformitate cu prevederile menţionate în Secţiunea 805 a acestui document. Nu se vor acorda compensaţii pentru utilităţile sau materialele care sunt închise, evacuate, decontaminate sau distruse, deoarece există argumente rezonabile că acestea ar pune în pericol sănătatea publică, în concordanţă cu Secţiunea 501.

Secţiunea 507 Distrugerea proprietăţii

În limitele permise de protejarea sănătăţii publice, înainte de distrugerea oricărei proprietăţi, în conformitate cu acest articol, autoritatea de sănătate publică trebuie să adopte procedurile civile adecvate împotriva proprietăţii respective, în conformitate cu legile existente, cu hotărârile luate de instanţele judecătoreşti din acest stat sau orice alte reglementări emise de acestea în timpul stării de urgenţă. Orice proprietate rechiziţionată de către autoritatea de

sănătate publică prin aceste proceduri, după intrarea în vigoare a hotărârii, trebuie distrusă în modul indicat de instanţă.

Articolul VI Măsuri speciale în starea de urgenţă epidemiologică: protecţia persoanelor

Secţiunea 601 Protecţia persoanelor

În timpul urgenţei epidemiologice, autoritatea de sănătate publică trebuie să folosească orice mijloace disponibile pentru a preveni transmiterea bolilor infecţioase şi pentru a se asigura că toate cazurile de afecţiuni contagioase sunt controlate şi tratate adecvat.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 601, textul ce urmează după titlul „Protecţia persoanelor" a fost adaptat după CAL.HEALTH & SAFETY CODE § 120575 (West 1996).

Secţiunea 602 Examinarea şi testarea medicală

În timpul unei urgenţe epidemiologice, autoritatea de sănătate publică poate realiza examinări fizice şi/sau teste necesare pentru diagnosticarea şi tratarea persoanelor.

a. Examinările medicale şi testările pot fi efectuate de persoane calificate, autorizate de către autoritatea de sănătate publică.
b. Examinările medicale şi testările nu trebuie, în măsura posibilă, să producă rănirea persoanei afectate.
c. Autoritatea de sănătate publică poate izola sau plasa în carantină, conform Secţiunii 604, orice persoană al cărei refuz de a fi examinată sau testată provoacă nesiguranţă cu privire la faptul dacă individul în cauză a fost expus sau infectat cu o boală contagioasă sau posibil contagioasă sau dacă pune în pericol sănătatea publică.

Rezumat legislativ. Secţiunea 602 a fost adaptată după CAL. HEALTH & SAFRTY CODE § 120580 (West 1996 & Supp. 2001); CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120540 (West 1996); N.Y. COMP. CODES R. & REGS. tit. 10 § 2.5 (LEXIS în 12 Oct. 2001)

Secţiunea 603 Vaccinare şi tratament

În timpul unei urgenţe epidemiologice, autoritatea de sănătate publică trebuie să adopte următoarele măsuri de urgenţă faţă de populaţie, în vederea unei reacţii adecvate la starea de urgenţă.

a. **Vaccinarea**. Vaccinarea persoanelor ca măsură de protecţie împotriva bolilor infecţioase şi pentru a preveni răspândirea afecţiunilor contagioase sau posibil contagioase.
   1. Vaccinarea trebuie realizată de personal calificat, autorizat de autoritatea de sănătate publică.
   2. Administrarea vaccinului nu trebuie, în măsura posibilă, să provoace rău persoanei afectate.
   3. Pentru a preveni răspândirea unei boli contagioase sau posibil contagioase, autoritatea de sănătate publică poate izola sau plasa în carantină, conform Secţiunii 604, persoanele care nu sunt capabile sau care nu doresc, din motive medicale, religioase sau personale, să se supună vaccinării, aşa cum prevede această Secţiune.

b. **Tratamentul**. Se tratează persoanele expuse sau infectate cu boala respectivă.
   1. Tratamentul trebuie administrat de către personal calificat, autorizat de către autoritatea de sănătate publică.
   2. Tratamentul nu trebuie, în măsura posibilă, să provoace rău persoanei afectate.
   3. Pentru a preveni răspândirea unei boli contagioase sau posibil contagioase, autoritatea de sănătate publică poate izola sau plasa în carantină, conform Secţiunii 604, persoanele care nu sunt capabile sau care nu doresc, din motive medicale, religioase sau personale, să se supună tratamentului, aşa cum prevede această Secţiune.

Rezumat legislativ. Secţiunea 603 a fost adaptată după CAL. HEALTH & SAFETY CODE §§ 120175, 120575, 120605 (West 19096); CAL. HEALTH & SAFETY CODE § 120580 (West 1996 & Supp. 2001).

Secţiunea 604 Izolarea şi carantina

a. **Autorizaţii**. În timpul urgenţei epidemiologice, autoritatea de sănătate publică poate izola conform definiţiei pentru „izolare" din Secţiunea 103 h) sau plasa în carantină conform definiţiei pentru „carantină" din Secţiunea 103 h) orice persoană sau grup de persoane. Acestea sunt persoanele şi grupurile ce nu au fost vaccinate, tratate, testate sau examinate aşa cum se prevede în Secţiunile 602 şi 603. Autoritatea de sănătate publică poate, de asemenea, să stabilească şi să administreze locaţiile

de izolare sau de carantină şi să stabilească regulile. Refuzul de a urma aceste reglementări, ordine sau prevederi reprezintă o contravenţie.

b. **Condiţii şi principii**. Autoritatea de sănătate publică trebuie să se conformeze următoarelor condiţii şi principii când va lua măsura de izolare sau de plasare în carantină a persoanelor sau grupurilor de persoane:
   1. Izolarea sau carantina nu trebuie să fie mai restrictivă decât este necesar pentru a preveni răspândirea bolilor contagioase sau posibil contagioase către restul populaţiei. Ele pot cuprinde, (dar nu sunt limitate la), interdicţia părăsirii domiciliului sau a altor instituţii publice sau private.
   2. Persoanele izolate trebuie găzduite separat de cele aflate în carantină.
   3. Starea de sănătate a persoanelor izolate sau aflate în carantină trebuie monitorizată regulat pentru a se determina dacă mai este nevoie de izolare sau carantină.
   4. Dacă o persoană aflată în carantină devine infectată sau se suspectează că ar fi infectată cu o boală contagioasă sau posibil contagioasă, ea trebuie imediat izolată.
   5. Persoanele izolate sau în carantină trebuie eliberate imediat ce nu mai prezintă un risc mărit de a transmite boala contagioasă sau posibil contagioasă.
   6. Necesităţile persoanelor izolate sau în carantină trebuie satisfăcute, într-un mod sistematizat şi competent. Ele pot include, (dar nu se limitează la): asigurarea hranei adecvate, a îmbrăcămintei, adăpostului şi mijloacelor de comunicare pentru cei izolaţi sau în carantină, şi pe lângă acestea, tratament şi asistenţă medicală calificată.
   7. Clădirile folosite pentru izolare şi carantină trebuie administrate într-o manieră sigură şi igienică, concepută astfel încât să prezinte un risc cât mai scăzut de transmitere a infecţiei sau de producerea altor suferinţe celor izolaţi sau aflaţi în carantină.
   8. În măsura posibilă, se vor lua în considerare credinţele religioase şi culturale atunci când se vor satisface nevoile persoanelor afectate şi când se vor stabili şi menţine măsurile de izolare şi de carantină.

c. **Cooperarea.** Persoanele care sunt izolate sau în carantină trebuie să se supună ordinelor şi regulilor autorităţii de sănătate publică şi trebuie să nu părăsească locaţiile de izolare sau carantină. Orice încălcare a acestor prevederi reprezintă o contravenţie.
d. **Accesul în locaţiile de izolare sau carantină.**
   1. **Accesul autorizat**. Autoritatea de sănătate publică poate autoriza accesul medicilor sau personalului medical la persoanele izolate sau în carantină, dacă este nevoie de acest lucru pentru a satisface necesităţile acestora.
   2. **Accesul neautorizat**. Nici o persoană, în afara celor autorizate de către autoritatea de sănătate publică, nu poate avea acces în locaţiile de izolare şi carantină. Orice încălcare a acestor prevederi reprezintă o contravenţie.
   3. **Izolarea sau carantină potenţiale**. Orice persoană care a pătruns în locaţiile de izolare şi carantină, cu sau fără autorizaţie de la autoritatea de sănătate publică, poate fi izolată sau plasată în carantină conform Secţiunii 604a).

Secţiunea 605 Proceduri de izolare şi carantină

În timpul unei urgenţe epidemiologice, izolarea şi plasarea în carantină a persoanelor sau a grupurilor de persoane trebuie realizate în concordanţă cu următoarele proceduri:

a. **Izolare şi carantină temporară, fără preaviz.**
   1. **Autorizaţii.** Autoritatea de sănătate publică poate, temporar, izola sau plasa în carantină indivizi sau grupuri de persoane printr-o directivă scrisă, dacă orice întârziere în impunerea acestor măsuri pune în pericol capacitatea autorităţii de sănătate publică de a preveni sau limita transmiterea unei boli contagioase sau posibil contagioase.
   2. **Cuprinsul directivei.** Directiva scrisă trebuie să cuprindă următoarele:
      i. identitatea persoanelor sau a grupurilor care fac obiectul măsurilor de izolare sau carantină;
      ii. locaţiile de izolare şi carantină;
      iii. data şi ora exactă la care începe izolarea sau carantina;
      iv. boala contagioasă suspectată, dacă este cunoscută
      v. o copie a Articolului 6 şi a definiţiilor relevante din acest document.

3. **Copii.** O copie a directivei scrise trebuie transmisă persoanei care va fi izolată sau pusă în carantină sau dacă ordinul se adresează unui grup de indivizi şi nu este practică transmiterea de copii individuale, aceasta se va afişa, la vedere, în locaţiile de izolare şi carantină.
4. **Cererea de continuare a izolării sau carantinei.** În zece (10) zile de la emiterea directivei scrise, autoritatea de sănătate publică va face o cerere, conform Secţiunii 605b), către instanţă, pentru autorizarea continuării izolării sau carantinei persoanelor afectate.

b. Izolare şi carantină cu preaviz.

1. **Autorizaţii.** Autoritatea de sănătate publică poate face o cerere scrisă către instanţa judecătorească pentru a obţine un ordin de autorizare a măsurilor de izolare sau carantină a unei persoane sau grup de persoane.
2. **Cuprinsul cererii.** O cerere conform subsecţiunii (b)(1) trebuie să specifice următoarele:
   i. identitatea persoanei(lor) sau a grupurilor care fac obiectul măsurilor de izolare sau carantină;
   ii. locaţiile de izolare şi carantină;
   iii. data şi ora exactă la care începe izolarea sau carantina;
   iv. boala contagioasă suspectată, dacă este cunoscută;
   v. o declaraţie de acord cu condiţiile şi principiile de izolare şi carantină prezentate la Secţiunea 604(b) şi
   vi. o declaraţie asupra argumentelor pe care se bazează instituirea măsurilor de izolare şi carantină în conformitate cu acest Articol. Cererea va fi însoţită de o declaraţie scrisă din partea autorităţii de sănătate publică, în care aceasta îşi asumă responsabilitatea pentru informaţiile din cerere precum şi pentru orice altă informaţie sau material relevant pentru decizia instanţei.
3. **Preavizul.** Persoanele sau grupurile de persoane identificate în cerere vor fi înştiinţate în douăzeci şi patru (24) de ore în concordanţă cu regulile procedurii civile.
4. **Audieri.** O audiere trebuie realizată, cu privire la fiecare din cererile formulate conform acestei subsecţiuni, în cinci (5) zile de la formularea cererii. În circumstanţe excepţionale şi pentru motive justificate, autoritatea de sănătate publică poate prelungi

termenul de audiere cu zece (10) zile, perioadă ce poate fi acordată de instanţă, ţinându-se cont de drepturile persoanelor afectate, de protecţia sănătăţii publice, de severitatea urgenţei şi de disponibilitatea probelor şi martorilor necesari.

5. **Ordin.** Instanţa va aproba cererea dacă, prin argumente justificate, izolarea şi carantina se dovedesc necesare pentru limitarea transmiterii unei boli contagioase sau posibil contagioase.
   i. Un ordin de autorizare a izolării sau carantinei poate fi emis pentru o perioadă ce nu trebuie să depăşească treizeci (30) de zile.
   ii. Ordinul trebuie să:
      a. identifice persoanele sau grupurile izolate sau plasate în carantină după nume sau prin caracteristici sau circumstanţe similare sau comune;
      b. specifice argumentele ce justifică izolarea sau carantina în conformitate cu acest document;
      c. includă toate condiţiile necesare pentru a asigura izolare sau carantină în concordanţă cu obiectivele afirmate şi urmând prevederile acestui document;
      d. folosească persoanelor sau grupurilor afectate, în concordanţă cu regulile de procedură civilă.
6. **Prelungiri.** Înaintea expirării unui ordin emis pe baza Secţiunii 695(b)(5), autoritatea de sănătate publică poate solicita prelungirea izolării sau carantinei, dar nu pentru o perioadă mai mare de treizeci (30) de zile. Instanţa va aprecia această cerere în conformitate cu standardele prevăzute în Secţiunea 60(5b)(5).

c. **Eliberarea din izolare sau carantină.**
   1. **Eliberarea**. O persoană sau un grup de persoane izolate sau aflate în carantină, conform prevederilor acestui document, poate apela la instanţă pentru un ordin de argumentare a deciziei de a nu fi scoşi din izolare sau carantină. Instanţa trebuie să ia o hotărâre în această privinţă în patruzeci şi opt (48) de ore de la formularea cererii. Dacă instanţa aprobă cererea, ea va trebui să programeze o audiere referitoare la ordinul de argumentare în douăzeci şi patru (24) de ore de la emiterea acestuia. Emiterea unui

ordin de argumentare nu trebuie să împiedice ordinul de izolare sau carantină.

2. **Soluţii pentru încălcarea prevederilor**. Persoanele sau grupurile de persoane aflate în izolare sau carantină, în conformitate cu acest document, pot solicita o audiere pentru soluţionarea problemelor legate de încălcarea prevederilor de izolare şi carantină. Cererea de audiere nu trebuie să împiedice ordinul de izolare sau carantină.
   i. În urma primirii unei cereri bazate pe prevederile acestei subsecţiuni, susţinând circumstanţe excepţionale ce justifică eliberarea imediată. Instanţa trebuie să fixeze o dată pentru audierea pe această temă, nu mai târziu de douăzeci şi patru (24) de ore de la primirea cererii
   ii. În alte circumstanţe, în urma unei cereri bazate pe prevederile acestei subsecţiuni, instanţa trebuie să programeze o audiere pe această temă în cinci (5) zile de la primirea cererii.
3. **Prelungiri**. În orice situaţie de solicitare a eliberării, în conformitate cu această subsecţiune sau în circumstanţe excepţionale, autoritatea de sănătate publică poate solicita instanţei prelungirea termenului de audiere, măsură pe care aceasta o poate lua după propria voinţă, luând în considerare drepturile persoanelor afectate, protejarea sănătăţii publice, severitatea urgenţei şi disponibilitatea martorilor şi a probelor necesare.

d. **Proceduri**. O înregistrare a procedurilor stipulate de această Secţiune va fi realizată şi păstrată. În cazul în care, dată fiind starea de urgenţă epidemiologică, persoanele implicate nu pot apărea, ele însele, în faţă instanţei, procedurile vor fi realizate de reprezentanţi autorizaţi ai acestora şi se vor încerca orice mijloace de a permite prezenţa tuturor părţilor.

e. **Desemnarea de către instanţă a asistenţei juridice şi consolidarea cererilor.**
   1. **Desemnarea.** Instanţa trebuie să desemneze, pe cheltuiala statului, asistenţa juridică pentru a reprezenta interesele persoanelor care sunt sau vor fi izolate sau plasate în carantină, în conformitate cu prevederile acestui document şi care nu au propriii lor reprezentanţi. Aceste numiri trebuie făcute

în concordanţă cu procedurile specificate în Planul de Urgenţă Epidemiologică şi sunt valabile pe întreaga durată a izolării sau carantinei persoanelor sau grupurilor respective. Autoritatea de sănătate publică trebuie să asigure mijloacele adecvate de comunicare între persoane sau grupuri şi reprezentanţii lor.

2. **Consolidarea.** În cazul oricăror măsuri luate pe baza acestei Secţiuni pentru a asigura nişte măsuri juridice corecte şi eficiente, luând în considerare drepturile persoanelor afectate, protejarea sănătăţii publice, severitatea urgenţei şi disponibilitatea martorilor şi a probelor, instanţa judecătorească poate ordona consolidarea cererilor individuale prin asocierea lor în grupuri de cereri atunci când:
   i. numărul persoanelor implicate sau care vor fi implicate este atât de mare încât tratarea lor individuală este imposibilă.
   ii. există chestiuni legislative sau situaţii comune în cererile individuale sau drepturile ce vor fi stabilite.
   iii. grupurile de cereri şi drepturile ce vor fi stabilite sunt specifice pentru cererile sau drepturile individuale.
   iv. întregul grup va fi reprezentat adecvat în consolidare.

Rezumat legislativ. Secţiunile 604 şi 605 au fost adaptate după CAL. HEALTH & SAFETY CODE §§ 120130, 120225 (West 1996); N.H. REV. STAT. ANN. § 141-C:11-14; CONN.GEN.STAT.ANN § 19a-221 (West 1958).

Secţiunea 606 Prelevarea probelor de laborator; realizarea testelor

Autoritatea de sănătate publică poate, pe perioada stării de urgenţă epidemiologică, preleva probe şi realiza teste pe persoane vii, aşa cum este prevăzut în Secţiunea 602, şi, de asemenea, pe persoanele decedate sau pe animale moarte sau vii; ea poate obţine şi orice alte probe colectate anterior sau rezultate ale testelor deja efectuate, pentru a putea răspunde cât mai bine urgenţei epidemiologice.

a. Etichetare. Toate probele trebuie clar etichetate.

b. Contaminarea. Prelevarea probelor, manevrarea, depozitarea şi transportarea lor către locaţia de testare trebuie astfel realizate încât să se prevină, pe cât posibil, contaminarea sau

contrafacerea probelor şi să se realizeze condiţii sigure de prelevare, depozitare, manevrare sau transport al acestora.

c. **Reţeaua de prelevare**. Orice persoană autorizată să preleveze probe sau să realizeze teste trebuie să folosească procedurile reţelei de prelevare pentru a asigura înregistrarea, manevrarea, etichetarea şi identificarea adecvată a probelor ce vor fi testate. Aceste cerinţe se aplică tuturor probelor, inclusiv celor realizate cu truse de testare la faţa locului.

d. **Investigaţii criminalistice**. Acceptându-se că în timpul stării de urgenţă epidemiologică, orice probă prelevată sau test efectuat poate reprezenta probe într-o investigaţie criminalistică, orice companie, unitate sau agenţie autorizată să realizeze aceste acţiuni va trebui să-şi ofere suportul, în măsura posibilă, pentru efectuarea investigaţiilor.

Rezumat legislativ. Secţiunea 606 a fost adaptată după CAL. BUS. & PROF. CODE § 681 (LEXIS în 21 Aug. 2001); MISS. CODE ANN. § 34-9-415 (1988 & Supp. 2001); şi CAL. PENAL CODE § 13823.11 (LEXIS în 12 Aug. 2001).

Secţiunea 607 Accesarea şi dezvăluirea informaţiilor medicale confidenţiale

a. **Accesul.** Accesul la informaţiile medicale confidenţiale ale persoanelor care au participat la programe de testare medicală, tratament, vaccinare, izolare sau carantină sau la măsurile adoptate de autoritatea de sănătate publică în timpul unei urgenţe epidemiologice trebuie să se limiteze la acele persoane care au o nevoie justificată de a folosi aceste informaţii în următoarele scopuri:
   1. asigurarea tratamentului persoanelor ce reprezintă subiectul informaţiilor respective
   2. realizarea de cercetări epidemiologice
   3. investigarea cauzelor de transmitere a bolii.

b. **Dezvăluirea.** Informaţiile medicale confidenţiale deţinute de către autoritatea de sănătate publică nu vor fi dezvăluite altora fără acceptul scris al persoanei respective cu excepţia dezvăluirilor făcute:
   1. direct persoanei în cauză.

2. membrilor apropiaţi ai familiei sau reprezentanţilor persoanei respective.
3. agenţiilor sau autorităţilor, în conformitate cu legile.
4. în urma unui ordin judecătoresc de a avertiza asupra pericolului iminent la adresa persoanei sau a sănătăţii publice.
5. pentru identificarea unei persoane decedate sau pentru a stabili modul şi cauza decesului.

Rezumat legislativ. Secţiunea 607 a fost adaptată după LAWRENCE O. GOSTIN AND JAMES G. HODGE, JR.; THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.

Secţiunea 608 Autorizarea şi desemnarea personalului sanitar

Autoritatea de sănătate publică poate, pe parcursul stării de urgenţă epidemiologică, să adopte următoarele măsuri referitoare la autorizarea şi desemnarea personalului sanitar:

a. Furnizorii de asistenţă medicală. Solicitarea furnizorilor de asistenţă medicală din interiorul statului, de a contribui la vaccinarea, tratamentul, examinarea sau testarea oricărei persoane ca o condiţie a autorizării şi pemisiunii de a-şi continua activitatea în interiorul statului.

b. Furnizorii de asistenţă medicală din alte jurisdicţii. Desemnarea furnizorilor de asistenţă medicală din afara statului şi stabilirea atribuţiilor acestora dacă este necesar pentru a putea reacţiona faţă de urgenţa epidemiologică.

1. Desemnarea furnizorilor de asistenţă medicală din afara statului poate fi pe o perioadă limitată sau nelimitată, dar nu trebuie să depăşească termenul de anulare a declaraţiei stării de urgenţă epidemiologică. Autoritatea de sănătate publică poate anula aceste desemnări în orice moment şi pentru orice motiv, dacă acest lucru nu pune în pericol, sănătatea, siguranţa sau bunăstarea populaţiei.
2. Autoritatea de sănătate publică poate renunţa la orice autorizaţie, permis sau încasarea oricărei taxe prevăzute de legislaţia statală precum şi reguli, regulamente sau ordine aplicabile pentru ca furnizorii de asistenţă medicală din alte jurisdicţii să-şi poată desfăşura activitatea.

3. Orice furnizor de asistenţă medicală din afara statului, desemnat în conformitate cu prevederile acestei Secţiuni, nu va fi făcut responsabil pentru orice pagube civile rezultate ca urmare a asistenţei medicale sau a tratamentului în cadrul răspunsului la urgenţa epidemiologică, cu excepţia celor rezultate în urma acordării sau neacordării de asistenţă medicală sau tratament în circumstanţe ce denotă o indiferenţă periculoasă faţă de consecinţele asupra vieţii sau sănătăţii pacientului.

c. Personalul însărcinat cu examinarea medicală şi cea medico-legală. Autorizarea examinatorului medical şi a medicului legist şi stabilirea atribuţiilor acestora pentru realizarea unei activităţi cât mai eficiente a instituţiei.

1. Desemnarea examinatorilor medicali şi a medicilor legişti poate fi pe o perioadă limitată sau nelimitată, dar nu poate depăşi termenul de anulare a declaraţiei stării de urgenţă epidemiologică. Examinatorul medical sau legistul îşi poate anula acest numiri în orice moment şi pentru orice motiv, dacă acest fapt nu impietează asupra bunei funcţionări a instituţiei.
2. Examinatorul medical şi legistul pot renunţa la orice autorizaţie, cerinţe, permise sau taxe solicitate de legislaţia statală sau reguli, regulamente sau ordine aplicabile pentru a-şi îndeplini îndatoririle.
3. Orice examinator medical sau medic legist, numit în conformitate cu prevederile acestei Secţiuni şi acţionând fără rea-intenţie şi în virtutea atribuţiilor prescrise, va fi absolvit de răspunderea civilă în efectuarea acestor îndatoriri.

Rezumat legislativ. Secţiunea 608(b) a fost adaptată după FLA. STAT. ANN. § 768.13(2)(b)(1) (West 1997 & Supp. 2001). Subsecţiunea (c) a fost adaptată după D.C. CODE ANN. § 2-1605 (2001); KAN. STAT. ANN. § 22a-226c (1995); GA. CODE ANN. § 45-16-23 (1990); COLO. REV. STAT. ANN. § 30-110-601 (West 1990).

Articolul VII Informaţii publice referitoare la urgenţa epidemiologică

Secţiunea 701 Răspândirea informaţiilor

Autoritatea de sănătate publică trebuie să informeze populaţia statului când se declară sau când se anulează starea de urgenţă

epidemiologică, cum să se protejeze în timpul acestei situaţii şi ce acţiuni vor fi întreprinse pentru a controla urgenţa.

a. **Mijloace de răspândire.** Autoritatea de sănătate publică trebuie să asigure informarea pe toate căile disponibile şi adecvate astfel încât informaţiile să fie aduse cu promptitudine în atenţia publicului larg.
b. **Limbaj.** Dacă autoritatea de sănătate publică are motive să creadă că există în rândul populaţiei numeroase persoane care sunt deficitare în cunoaşterea limbii, astfel încât nu pot percepe mesajul informaţiilor, ea trebuie să facă eforturi de a asigura informarea în limbile materne ale acestor persoane.
c. **Accesabilitate.** Asigurarea informării trebuie făcută într-o manieră accesibilă pentru persoanele cu handicapuri.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 701, textul principal ce urmează după titlul „Răspândirea informaţiei" este adaptat după 6 COLO. CODE REGS. § 1009-5, reg. 1 (WESTLAW în Aug. 2001). Subsecţiunea (a) este adaptată după 2001 ILL: LAWS 73(3); ALASKA STAT. §§ 26.23.020, 26.23.200 (Michie 2000). Subsecţiunea (b) este adaptată după CAL. ELEC. CODE § 14201(c) (West 1996).

Secţiunea 702 Accesul la personalul de susţinere psihologică

În timpul şi după declararea stării de urgenţă epidemiologică, autoritatea de sănătate publică trebuie să asigure informaţii cu privire la personalul de susţinere a sănătăţii mentale care are sarcina de a răspunde problemelor psihologice ridicate de urgenţa epidemiologică.

Rezumat legislativ. Secţiunea 702 este adaptată după Planul de Pregătire pentru Bioterorism: Un Model pentru Unităţile de Asistenţă Medicală. (Pregătit de APIC Bioterrorism Task Force & CDC Hospital Infections Program Bioterrorism Working Group.)

Articolul VIII Diverse

Secţiunea 801 Titluri

Pentru a servi scopului acestui document, titlurile şi subtitlurile Articolelor, Secţiunilor şi Subsecţiunilor sunt indicative dar nu obligatorii.

Secţiunea 802 Reguli şi regulamente

Autoritatea de sănătate publică şi alte agenţii implicate sunt autorizate să promulge şi să implementeze regulile şi regulamente adecvate şi necesare pentru a realiza prevederile acestui document. Autoritatea de sănătate publică şi celelalte agenţii implicate sunt autorizate să aplice prevederile acestui document prin impunerea de amenzi şi penalităţi, emiterea de ordine şi orice alte mijloace prevăzute de lege, cu menţiunea că nici o afirmaţie din această Secţiune nu trebuie interpretată pentru a limita adoptarea măsurilor stipulate în „Plan"

Secţiunea 803 Finanţări şi cheltuieli

a. **Transferul de fonduri.** Guvernatorul poate transfera din orice fonduri disponibile în trezoreria statului sumele necesare în timpul stării de urgenţă epidemiologică.
b. **Rambursări.** Sumele transferate vor fi rambursate către fondurile din care au fost transferate când aceste sume vor deveni disponibile pentru acest scop, prin alocare judecătorească sau în alt mod.
c. **Condiţii.** Transferul de fonduri de către guvernator, conform prevederilor acestei Secţiuni, poate fi realizat doar când se îndeplinesc una sau mai multe din următoarele condiţii:
   1. Nici un ordin de alocare sau alte autorizaţii nu sunt disponibile pentru a răspunde la urgenţa epidemiologică.
   2. Ordinul de alocare nu este suficient pentru a răspunde urgenţei epidemiologice.
   3. Sumele federale disponibile pentru situaţia de urgenţă epidemiologică necesită utilizarea banilor statului sau din alte surse publice.
d. **Cheltuieli**. Orice cheltuieli realizate de stat în timpul unei stări de urgenţă epidemiologică trebuie să se supună următoarelor limitări:
   1. Nici o altă cheltuială, în afara celor autorizate de către guvernator în conformitate cu prevederile acestei Secţiuni, nu este autorizată.
   2. Suma totală a cheltuielilor bazate pe această Secţiune nu trebuie să depăşească suma precizată de stat pentru orice an fiscal.
   3. Sumele autorizate pentru starea de urgenţă epidemiologică în anii fiscali anteriori pot fi utilizate în anii fiscali următori doar pentru urgenţa epidemiologică pentru care au fost

autorizaţi. Sumele autorizate pentru starea de urgenţă epidemiologică în anii fiscali anteriori şi transferată în anii fiscali următori, pentru aceeaşi urgenţă pentru care au fost autorizate, se raportează la suma precizată de stat, limite de cheltuieli pentru anul fiscal în care a fost autorizat.

Rezumat legislativ. În Secţiunea 803, Subsecţiunile (a) şi (b) sunt adaptate după GA. CODE ANN. § 38-3-51 (1995). Subsecţiunile (c) şi (d) sunt adaptate după ARIZ. REV. STAT. ANN. § 35-192 (West 2000).

Secţiunea 804 Responsabilităţi

a. Imunitatea instituţiilor statale. Nici statul sau subdiviziunile sale politice, nici guvernatorul, autoritatea de sănătate publică sau alţi oficiali locali sau statali, , cu excepţia cazurilor de neglijenţă crasă sau de reavoinţă intenţionată, nu vor fi responsabili de decesele sau rănirea persoanelor sau distrugerea proprietăţii, rezultate în urma încercărilor de adoptare a prevederilor acestui document sau a oricăror altor ordine sau reguli bazate pe acesta, în timpul stării de urgenţă epidemiologică.

b. Responsabilităţile persoanei civile.

1. În timpul stării de urgenţă epidemiologică, nici o persoană care deţine sau controlează proprietăţi imobile sau alte locaţii pe care, în mod voluntar şi fără compensaţii, le pune la dispoziţie pentru a servi drept adăpost persoanelor afectate, nu va fi făcută răspunzătoare pentru decesul sau rănirea oricărei persoane aflată în aceste locaţii sau pentru cauzarea, prin neglijenţă, de pagube la adresa proprietăţii acestor persoane.
2. În timpul stării de urgenţă epidemiologică, orice persoană privată, firmă sau corporaţie, împreună cu personalul acestora, care îndeplinesc un contract realizat cu statul sau subdiviziunile sale politice, în conformitate cu prevederile acestui document, nu vor fi făcute responsabile pentru decesul sau rănirea oricărei persoane sau distrugerea proprietăţii, cu excepţia cazurilor de neglijenţă crasă sau de reavoinţă intenţionată.
3. În timpul stării de urgenţă epidemiologică, orice persoană privată, firmă sau corporaţie, împreună cu personalul acestora, care acordă asistenţă sau consiliere statului sau subdiviziunilor sale politice, în conformitate cu prevederile acestui document, nu vor fi făcute responsabile pentru

decesul sau rănirea oricărei persoane sau distrugerea proprietăţii, cu excepţia cazurilor de neglijenţă crasă sau de reavoinţă intenţionată.

4. Imunitatea acordată de această Subsecţiune nu se aplică persoanelor private, firmelor sau corporaţiilor, împreună cu personalul acestora, ale căror acţiuni sau omisiuni au cauzat, în totalitate sau parţial, urgenţa epidemiologică şi care vor fi trase la răspundere pentru aceasta.

Rezumat legislativ. Secţiunea 804 este adaptată după 2001 ILL. LAWS 73(15), (21).

Secţiunea 805 Compensaţii

a. **Confiscarea proprietăţii.** Compensarea pentru proprietate va fi acordată doar dacă proprietatea privată a fost rechiziţionată, în mod legal, de către autoritatea de sănătate publică pentru utilizarea temporară sau permanentă în timpul stării de urgenţă epidemiologică declarată de guvernator, în conformitate cu prevederile acestui document.

b. **Acţionarea în justiţie.** Orice acţiune împotriva statului cu referire la plata compensaţiilor va fi adusă în faţa instanţei, în conformitate cu legislaţia şi regulamentele existente, sau care sunt emise de instanţă în timpul urgenţei epidemiologice.

c. **Nivelul compensaţiilor.** Nivelul compensaţiilor va fi calculat în acelaşi mod ca şi compensaţiile datorate pentru rechiziţionarea proprietăţii prin procedurile nelegate de starea de urgenţă, prevăzute în [se inserează de către instituţiile statale articolul legislativ adecvat], cu excepţia faptului că nivelul compensaţiilor calculate pentru obiectele precizate în Secţiunea 505 vor fi limitate la nivelul costului de producţie al acestora.

Rezumat legislativ. Secţiunea 805 a fost adaptată după ACOLO. REV. STAT. § 24-32-2111.5 (LEXIS în Sess. 2001).

Secţiunea 806 Separabilitate

Prevederile acestui document sunt separabile. Dacă orice prevedere a acestui document sau aplicarea ei de către orice persoană şi în orice circumstanţă este invalidată de către o instanţă federală sau statală care deţine jurisdicţia asupra problemei în cauză,

invaliditatea nu va afecta şi celelalte prevederi ale acestui document, care pot fi realizate neţinându-se cont de prevederea anulată.

Rezumat legislativ. Secţiunea 806 a fost adaptată după LAWRENCE O. GOSTIN AND JAMES G. HODEGE, JR., THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.

Secţiunea 807 Anulări

Următoarele acte, legi sau părţi ale acestora se anulează în urma intrării în vigoare a acestui document.

a. [Se va insera în fiecare stat în momentul intrării în vigoare a „Planului"]
b. [Se va insera în fiecare stat în momentul intrării în vigoare a „Planului"]
c. [Se va insera în fiecare stat în momentul intrării în vigoare a „Planului"]

Rezumat legislativ. Secţiunea 807 este adaptată după LAWRENCE O. GOSTIN AND JAMES G. HODEGE, JR., THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.

Secţiunea 808 Clauză de protejare

Acest document nu primează în mod explicit în faţa altor legi sau prevederi care stipulează într-o măsură mai importantă atribuţiile guvernatorului sau ale autorităţii de sănătate publică, cu condiţia ca acestea să fie adecvate şi să nu interfereze sau restricţioneze cu aplicarea prevederilor acestui document.

Rezumat legislativ. *Secţiunea 808 a fost adaptată după LAWRENCE O. GOSTIN AND JAMES G. HODEGE, JR., THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.*

Secţiunea 809 Legi conflictuale

a. **Supremaţia legislaţiei federale.** Acest document nu restrânge posibilitatea oricărei persoane de a se supune legilor şi reglementărilor federale.
b. **Legi conflictuale anterioare.** În cazul unei contradicţii între acest document şi alte legi sau prevederi locale sau statale cu referire la măsurile de sănătate publică, se aplică prevederile acestui document.

Rezumat legislativ. Secţiunea 809 este adaptată după LAWRENCE O. GOSTIN AND JAMES G. HODEGE, JR., THE MODEL STATE PUBLIC HEALTH PRIVACY ACT OF 1999.

Secţiunea 810 Data intrării în vigoare

Prevederile acestui document vor intra în vigoare după semnarea „Planului" de către guvernator [se inserează de către instituţiile statale limbajul adecvat procesului legislativ propriu].

J

GRIPA, O POSIBILĂ AMENINŢARE ÎN VIITORUL APROPIAT?

Clasificarea bolilor infecţioase „arme biologice", elaborată de Centrul de Control şi Prevenţie al Bolilor (CDC) Atlanta – Georgia USA, cuprinde trei categorii de „Boli/Agenţi": A.B.C. constituite în baza unor careacteristici comune, convergente în a le defini ca „purtătoare de potenţial utilizabil ca arme biologice (1).

Categoria C „Boli/Agenţi" include agenţi patogeni emergenţi care ar putea să fie transformaţi pentru a fi răspândiţi în populaţie, întrucât sunt: disponibili, uşor de produs şi de diseminat, au potenţial de a induce morbiditate mare şi impact major asupra sănătăţii publice (1); sunt citaţi: Nipahvirus şi Hantanavirus.

La lucrările: "European Symposium on Bioterrorism, June 2002 Stockholm" intitulat sugestiv "Bioterrorism – Are We Prepared" a fost emisă părerea că, infecţia cu virusul gripal, gripa, care nu făcea parte din lista C.D.C., ar putea reprezenta în viitorul apropiat o mare provocare (1, 2).

În lucrarea: „Microbial Threats to Health" Emergence Detection and Response (3), un subcapitol este intitulat sugestiv: "A case in point: Influenza – We are unprepared" (pag.145 - 157). În conţinutul subcapitolului este susţinută opinia: „în prezent este posibil, prin tehnici genetice, să se producă virusuri gripale la ordin (4); noile tehnologii pot reduce timpul necesar pentru prepararea vaccinului la una – două luni. Mai mult decât atât este posibil să se descopere bazele moleculare ale letalităţii induse de unele virusuri, ca de exemplu virusul gripal din pandemia anului 1918, Gripa Spaniolă şi noi ţinte de intervenţie atât asupra virusului, cât şi asupra gazdei (4). Din nefericire, aceste noi cunoştinţe pot servi la prepararea unor virusuri gripale, care să producă letalitate mare, să recreeze virusul gripal care a produs Pandemia din anul 1918 sau să implan-

teze genele gripei păsărilor H5N1 la suşele de virus uman. Cu toate că gripa nu este inclusă în lista agenţilor bioterorişti, are potenţialul să răspândească multă suferinţă printre oameni sau să devasteze resurse agricole importante.

Gripa este un exemplu de posesie a particularităţilor războiului biologic natural; acum i-a fost adăugat potenţialul de a face rău intenţionat (4)".

Recent Centrul de Control al Bolilor (CDC) Atlanta, Georgia, USA, a publicat într-o redactare nouă „Clasificarea bolilor infecţioase arme biologice" sub titlul: Boli/Agenţi ai Războiului Biologic în care la Categoria C este inclus şi virusul gripal H_5N_1 (11) (Tabel 1).

Care sunt factorii determinanţi ai acestor aprecieri şi a deciziei CDC de a include virusul gripal H_5N_1 printre componentele actuale ale grupei C „Boli/Agenţi ai Războiului Biologic"?

a. Factori genetici şi biologici

Virusul gripal este structurat ideal pentru evoluţie continuă; structura sa înalt antigenică, situată în extremitatea externă a vârfului glicoproteic este dotat cu variabilitate maximă, fără însă să compromită funcţionarea sau ansamblarea virionului (5). Genomul viral cuprinde 8 secvenţe ARN, care pot fi amestecate sau rearanjate în celulele infectate cu mai multe virusuri. Din cauza absenţei mecanismului de: *„profeading"* virusul gripal, ca şi replicatele sale, suferă multe mutaţii (aproximativ $1,5 \times 10^{-5}$, replicaţii pe nucleotid şi ciclu de replicare) – figura 1.

Suprafaţa particulelor virale gripale cuprinde trei tipuri de „spikes" de glicoproteine: Hemaglutinina (HA), care ataşază virusurile de rezidurile de acid sialic de pe tractusul respirator; Neuraminidaza (NA), o enzimă care eliberează virusul gripal din celulele infectate şi este ţinta medicamentelor cu acţiune antineuraminidază; şi matricea (M2), o proteină canal pentru ioni şi ţintă pentru agenţii terapeutici etiologici: amantadina şi rimantadina.

Spikes-ul glicoproteinic este încastrat într-un strat glicoproteinic realizat din celulele gazdei. Interiorul dublului strat lipidic este limitat de matricea proteică (M1). Miezul virusului conţine

Tabelul 1
Boli / Agenţi ai Războiului Biologic

Categoria A – Boli / Agenţi

Sistemul de sănătate Publică al Statelor Unite şi furnizorii de Asistenţă medicală primară trebuie să fie pregătiţi în domeniul agenţilor biologici inclusiv a celor care se întâlnesc rar în Statele Unite. Prioritatea cea mai mare o au microorganismele care reprezintă un risc pentru securitatea naţională întrucât pot fi uşor diseminate sau se transmit uşor interuman, determină mortalitate mare, pot produce panică publică şi tulburări sociale, necesită pregătire şi acţiuni speciale din partea organelor de Sănătate Publică:

- Anthrax (Bacillus anthracis)
- Botulism (Clostridium botulinum toxin)
- Pestă (Yersinia pestis)
- Variolă (variola major)
- Tularemia (Francisella tularensis)
- Febre hemoragice virale (filovirusuri [ex.:Ebola, Marburg]) şi arenavirusuri [ex.: Lassa, Machupo])

Categoria B – Boli / Agenţi

Agenţii cu prioritatea a doua includ pe aceia care sunt moderat/uşor de diseminat, produc morbiditate moderată, mortalitate redusă, şi necesită din partea CDC creşterea capacităţii şi performanţelor de diagnostic etiologic şi amplificarea supravegherii epidemiologice:

- Bruceloza (Brucella spp.)
- Epsilontoxina (Clostridiumului perfringens)
- Ameninţări la siguranţa hranei (ex.: Salmonella spp., Escherichia Coli O 157, H7, Shigella)
  Morva (Burkholderia mallei)
  Melioidoza (Burkholderia pseudomallei)
  Psitacoza (Chlamidia psittaci)
  Febra Q (Coxiella burnetii)
  Toxina Ricin din Ricinus communis (castor beans)
  Enterotoxina stafilococică B
  Tifosul exantematic (Rickettsia prowazekii)
  Encefalitele virale (alfavirusuri [ex.: Encefalita eqvină venezueleană, Encefalita eqvină de Est, Encefalita eqvină de Vest])
  Ameninţări la siguranţa apei (ex.: Vibrio cholerae, Criptosporidium parvum)

Categoria C – Boli / Agenţi

Agenţii cu prioritatea a treia includ agenţi patogeni nou descoperiţi care pot fi modificaţi (prin inginerie genetică) pentru a putea fi apoi diseminaţi în populaţie întrucât sunt uşor de procurat, uşor de produs şi diseminat şi au potenţial înalt pentru a determina morbiditate şi mortalitate mare şi impact major asupra sănătăţii:

- Boli infecţioase emergente ameninţătoare: infecţiile cu Nipah virus şi Hatanavirus
- Virusurile gripale: H_5N_1

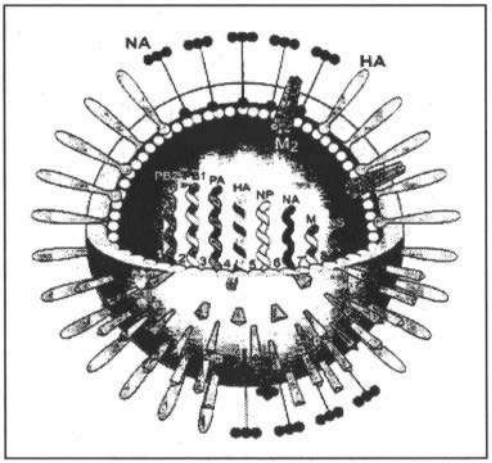


FIgura 1
Schema virusului gripal

8 segmente ARN cu un singur lanţ, cu sens negativ, care permite resortarea genică când două virusuri diferite infectează o singură celulă. Complexul polimerazic (PB_2; PB_1; PA; NP;) este implicat în replicarea virală. Cele două segmente scurte (M şi NS) codează fiecare două proteine în diferite scheme de citire. Gena NS este importantă în reglarea răspunsului imun-celular faţă de infecţia cu virusul gripal.

Pentru a face faţă la continuua variaţie genetică a virusului gripal uman, O.M.S. a pus în funcţie o reţea mondială de peste 100 laboratoare care izolează virusuri gripale pentru a le analiza antigenic şi molecular (6). Rezultatele acestor teste formează baza de date O.M.S. necesară formulării recomandărilor anuale privind virusurile de utilizat la prepararea vaccinurilor, atât în emisfera nordică, cât şi în cea sudică. Spre deosebire de virusul gripal uman, virusul gripal din rezervorul păsărilor acvatice pare a fi stabil (7). Unele virusuri gripale aviare nu au suferit schimbări ale glicoproteinelor de suprafaţă în ultimii 50 ani. ARN viral continuă să sufere mutaţii, care însă nu produc avantaje selective; virusurile gripale aviare s-au adaptat complet la gazdele lor naturale în decursul timpului. După transferul la o nouă gazdă, aceste virusuri evoluează rapid, suferă o rată înaltă de mutaţii nesinonime, care alterează structura aminoacizilor.

Existenţa celor 5 virusuri gripale care au gazde specifice (umane, cabaline, porcine, păsări domestice şi mamifere marine) indică faptul că virusurile gripale aviare s-au adaptat la aceste specii, surclasând diferenţele între gazdele aviare şi mamifere în ceea ce priveşte temperatura corpului, receptorii celulari de suprafaţă şi modul de transmitere (fig. 2).

Păsările acvatice sălbatice sunt rezervorul primordial pentru tote speciile de virusuri gripale aviare şi ale mamiferelor. A fost demonstrată transmiterea virusurilor între porc şi om şi între păsări şi om, dar nu între păsările sălbatice şi om (linia întreruptă). Există suficiente dovezi pentru transmiterea virusului gripal între raţa sălbatică şi alte specii (linii continui). Constituirea celor cinci grupe diferite de gazde, se bazează pe analiza filogenetică a genelor nocleoproteice a le uni număr mare de virusuri gripale.

La păsările acvatice virusul gripal este parazit enteric, şi este transmis prin ingestia apei contaminate cu fecale. La om virusul se replică în tractusul respirator şi se transmite prin aerosoli. Datele disponibile sugerează că transmiterea aviară-umană este realizată prin intermediul porcului. Porcii posedă receptori pentru ambele virusuri gripale: aviar (a 2-3 acid sialic terminal) şi uman (a 2-6 acid sialic terminal) şi astfel poate acţiona ca gazdă intermediară. În această privinţă este demn de reţinut că în ambele pandemii, 1918 – Spania şi 1968 Hong-Kong, virusurile au fost izolate aproximativ în acelaş timp, atât de la om, cât şi de la porc (3). Transmiterea gripei interspecii se produce de obicei tranzitoriu, ca boală localizată, care evoluează cu forme clinice medii sau severe (3). Evoluţia virusului gripal H5N1 „gripa păsărilor" în Hong-Kong în anul 1997 reprezintă un astfel de incident. Şase persoane din 18 infectate au decedat, dar legătura stabilă nu a fost realizată. Cu toate acestea, probalitatea ca virusul să se

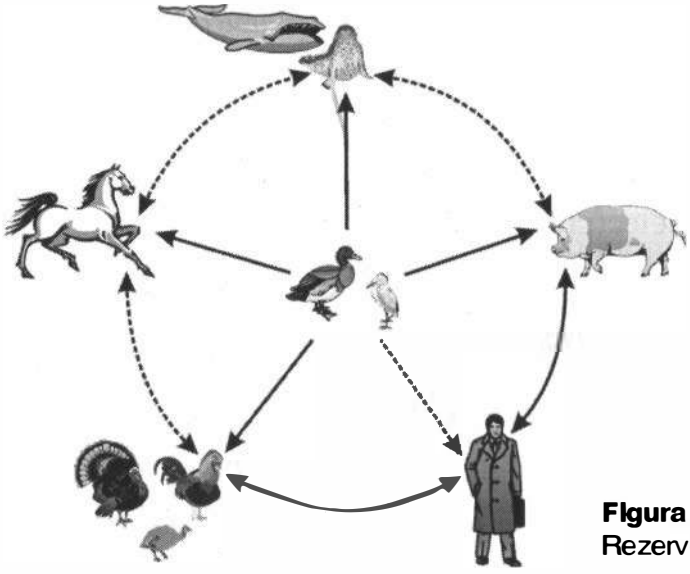


Figura 2
Rezervorul virusului gripal A

adapteze la om a provocat destulă îngrijorare pentru a se decide distrugerea angrourilor de păsări în Hong-Kong în două ocazii (3).

În cursul şi după adaptarea virusurilor gripale la o nouă gazdă apare o luptă continuă pentru supremaţie între virus şi gazdă: bătălia sistemului imunitar, are ca ţintă eliminarea virusului, în timp ce virusul dezvoltă strategii pentru a învinge sistemul imun (3).

Virusul surclasează imunitatea vaccinală şi/sau umană, recurgând la „antigenic drift" sau la acumularea substituenţilor de aminoacizi în epitopii antigenigi de pe spik-urile de glicoproteine (hemaglutinina HA şi neuraminidaza NA) de care se leagă anticorpii neutralizanţi „genetic shift" ori la achiziţionarea de noi secvenţe genice din rezervorul păsărilor de apă, care pot schimba complet epitopii, cu implicaţii asupra imunităţii umorale şi celulare. Acest fenomen poate explica „în parte" ceea ce s-a întâmplat în Pandemia din 1918 (3). Virusul intervine de asemenea prin dereglări ale imunităţii înăscute.

O proteină nestructurală a virusului gripal A (NS_1) este un agonist al interferonului care acţionează ca un inhibitor natural al virusului gripal (8).

Epidemiile anuale de gipă atestă desfăşurarea bătăliei între virus şi gazdă; intervenţia umană: vaccinuri şi medicamente antivirale sunt eficiente doar în cazuri individuale, dar au o eficienţă mică asupra răspândirii globale a bolii.

Două clase de medicamente antivirale sunt utilizate împotriva virusurilor gripale: amantadinele, care blochează canalele de ioni formate de matricea proteică gripală (M2) şi inhibitorii de neuraminidază, care previn eliminarea virusului din celulă prin blocarea activităţii enzimei NA (9).

Virusul gripal este capabil să ocolească aceste medicamente antivirale, prin selecţia naturală a unor mutante rezistente. Rezistenţa la amantadină apare la primul bolnav tratat. Virusul gripal are mai puţin succes faţă de inhibitorii de neuraminidază (NA). Rezistenţa la aceşti agenţi necesită mutaţii, atât în HA cât şi în NA, iar mutaţia NA compromite transmiterea virusului (3).

În rezumat provocarea produsă de virusul gripal reflectă capacitatea acestuia de a se modifica el însuşi cu o rapiditate remarcabilă. Această caracteristică îi asigură supravieţuirea, adaptarea la gazde noi şi ocolirea controlului strategiilor (3).

b. *Susceptibilitatea umană la infecţiile cu virusurile gripale*

Cele mai severe forme clinice de gripă sunt acelea care apar la copii după declinul anticorpilor materni; bolnavii imunosupresaţi prin boală sau terapie, răspândesc virusul pe perioade lungi şi se crează o mare probabilitate ca la aceşti bolnavi virusul să devină rezistent la mecanismele imune şi la terapia antivirală. Virusul gripal poate să difere patogenic, în funcţie de gazda la care evoluează. În Pandemia din anul 1918 tinerii au fost cei mai susceptibili, în ciuda bunei competenţe imune la acestă vârstă (3). Cercetări viitoare ar putea să scoată în evidenţă că virusul este capabil să deregleze răspunsul imun al gazdei printr-un mecanism încă necunoscut (3).

Transmiterea directă a virusului gripal aviar la om: în anul 1997 virusul gripal aviar transmis direct la om in Hong-Kong a omorât 6 din 18 persoane infectate; în anul 1999 virusul gripal a fost transmis de la pitpalac la om în Hong-Kong, şi a produs infecţii respiratorii medii la 2 copii. În plus alte 5 cazuri de virus gripal H9N2 au fost raportate la om în China continentală. Este probabil ca cele două virusuri gripale aparţinând speciilor aviare, care au infectat omul, să conţină gene interne identice (PB_2, PB_1, PA, NP, M, NS), sugerând că aceste segmente genice conţin regiuni unice care facilitează trasmiterea la om (3).

c. *Factorii ecologici*

Cinsprezece HA şi nouă NA, subtipuri de virus gripal A, circulă la păsările acvatice.

Virusul pare a nu produce boală aparentă la gazdele sale naturale, cu care pare a fi în echilibru aproape perfect (10). Din punct de vedere filogenetic aceste virusuri pot fi împărţite în două clade: una în America şi cealaltă în EurAsia. (3). În momentul actual , numai trei dintre cele cinsprezece tipuri HA au reuşit implantarea la om. Este posibil ca numai aceste subtipuri să fie capabile să infecteze omul (3). Totuşi transmiterea directă a virusului gripal aviar H5N1 şi H9N2 lo om în Hong-Kong in anul 1997 şi 1999, sugerează posibilitatea ca toate subtipurile să poată infecta omul.

Adaptarea virusurilor gripale la păsările sălbatice acvatice care migrează la mari distanţe, din America de Sud în Alaska în Nord, trădează o strategie evoluţionară, care prin diseminarea largă a fecalelor, asigură răspândirea virusurilor fără nici un cost aparent pentru gazdă (păsările sălbatice acvatice).

După transmitere şi adaptarea la mamifere sau la păsări domestice, virusul gripal A aviar evoluează în direcţia unui agent cauzator de boală umană (3).

d. Evoluţia epidemică şi pandemică a gripei

Natura înalt variabilă a virusului gripal permite acestuia să ocolească răspunsul imun indus de infecţiile anterioare şi să producă epidemii anuale şi uneori pandemii (10). Epidemiile anuale evoluează uneori cu manifestări clinice moderate şi severe; la intervale neregulate, de trei-patru ori într-un secol gripa evoluează pandemic. Pandemia cea mai devastatoare în istoria recentă, Gripa Spaniolă, care a debutat în anul 1918, a produs mai mult de douăzeci de milioane de decese şi s-au îmbolnăvit peste două sute de milioane de oameni (3). În numai câteva luni gripa a omorât mai multe persoane decât Primul Război Mondial în patru ani. Virusul descendent din suşa pandemică a continuat să producă epidemii anuale între anii 1920 – 1956. Pandemia de Gripă Asiatică, cauzată de virusul H2N2, a omorât aproximativ şaptezeci de mii de persoane în Statele Unite; cea mai recentă pandemie, Gripa Hong-Kong 1978, a omorât aproape trezeci şi patru de milioane de persoane (3).

Este evidentă existenţa unui model evolutiv în gripă: fiecare pandemie este urmată de epidemii anuale, cu amnifestări clinice medii, determinate de virusuri înrudite, pentru care populaţia are încă imunitate. După un timp, evoluţia fondului comun al virusurilor gripale produce, în mod inevitabil, o suşe de virus gripal, faţă de care omul nu are imunitate; această suşă de virus este transmisibilă şi letală (3).

e. Gripa & bioterorismul

Noile descoperiri în genetică fac posibilă prepararea virusurilor gripale „la ordin" (4). Utilizând acestă tehnologie se poate reduce timpul necesar pentru prepararea unui vaccin la una – două luni. Mai mult decât atât, se vor putea descoperii bazele moleculare ale capacităţii letale a unor virusuri, ca de exemplu al agentului patogen al Pandemiei din 1918. Din nefericire aceste realizări vor face posibilă creerea unor agenţi foarte omorâtori, recreerea virusului gripal din Pandemia anului 1918, ori adăugarea genelor virusului gripal aviar H5N1 la un virus gripal uman (3).

Gripa înscrisă recent pe lista agenţilor bioterorişti a C.D.C. are un potenţial important de periclitare a vieţilor oamenilor sau să devasteze resurse agricolole importante. Gripa este un exemplu al particularităţilor „războiului biologic natural"; acum i s-a adăugat potenţialul de a fi folosit pentru „a face rău intenţionat" (3).

Comunitatea mondială este pregătită pentru a face faţă unei pandemii de gripă în anii care vin?

Gripa nu este o boală eradicabilă ! Cu tote eforturile Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (O.M.S.) între care supravegherea epidemiologică a gripei ocupă un loc central, capacitatea internaţională de a prepara vaccinuri (deşi tehnologia este cunoscută) la nivelul necesităţilor mondiale actuale şi medicaţia antivirală slab eficientă şi limitată (din cauza costurilor), face ca epidemiile anuale şi eventuala pandemie de gripă să fie abordată doar parţial prin măsuri antiepidemice specifice (vaccin şi medicaţie antivirală) şi să predomine măsurile nespecifice, cu totul insuficiente. Experienţa epidemiologică internaţională, rezultată din confruntarea cu Sindromul Acut Respirator Sever (SARS) ar putea indemna la activarea măsurilor antiepidemice, în eventualitatea unei întâlniri cu o pandemie de gripă, pe care o sperăm cât mai îndepărtată!

BIBLIOGRAFIE:

1. CDC Biological Diseases / Agent Listing http://www. Bt.cdc.gov Agent/Agent List asp
2. Bioterrorism are we prepared? European Simposium on Bioterrorism, june 2002, Stockholm ESCMID NEWS 2 2002 25-29.
3. **Smollnsky S Mark Margaret A** – Hamburg Lederberg Joshua editor(s) Microbial treats to Health Emergence, Detection and Response A Case in Point: We Are Un Prepared 145-157; Institute of Medicine of National Academies of the National Academies Press, Washington DC, 2003.
4. **Numan G and Kawaoka Y, 2001** – Reverse Genetics of Influenza Virus Virology, 287 (2): 243-50.
5. **Lamb RA and Krug RM** – 2001, Orthomixoviridae: The virus and Their Replication in: Knipe DM Howley PM eds. Fields Virology, 4-th Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
6. **Cox NJ Sobbarao K. 2000** – Global Epidemiologii of Influenza: past and present. annu rev.med.52: 407-21.
7. **Webster et all** – 1992 Evolution and Ecology of Influenza A virus Microbiol.rev. 56 (1) 152-79.
8. **Grcla – Sastre A. 2002** – Mecanisms of inhibition of the hot interferon alpha/beta – mediated antiviral responses by viruses microbes infect 4 (6) 647-55.
9. **Hayden FG 2001** – Perspectives on antiviral use during pandemic influenza Philos Trans R Soc Lond B Biol.sci.356 (1416): 1877-84.
10. **Wrlght and Webster RG 2001** – Orthomixoviruses in: Knipe DN Howlei PH Eds. Phield Virology 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wikims Pp.1533 – 1579.
11. CDC 2003 Biological Dieases/Agents [Online] Availlable : http://www.bt.cdc.gov (agent/ agentlist.asp# categoria diseases (accessed February 21, 2003).

Mileniul III începe fulminant. Simbolurile puterii (Pentagonul) şi tehnologiei (Gemenii) americane cad. Forţele răului se dematerializează şi plutesc ca o ameninţare continuă şi apăsătoare, războiul clasic, cu tabere şi adversari cunoscuţi, evoluând la stadiul de TERORISM. Spectrul negru al pandemiei cu Anthrax generează o psihoză fără precedent în cea mai sigură (?) ţară a planetei! BIOTERORISM!

Realitatea, ştiinţa, cunoaşterea în general par a umili până şi cele mai fantastice scenarii hollywoodiene. Dacă la sfârşitul mileniului trecut se făcea un clasament al celor mai importante 10 (zece, nu mai multe) evenimente petrecute în ultima mie de ani, am fi găsit, evident, abolirea teoriei geo- şi helio-centrice, descoperirea Lumii Noi, dar şi apariţia internetului sau începuturile clonării! (Acestea sunt rezultatele reale ale unui sondaj CNN în anul 1999.) Ei bine, în 2999, când vom repeta clasamentul, între cele mai importante, prin implicaţiile ulterioare, vom găsi, cu siguranţă, un eveniment ştiinţific cu totul şi cu totul excepţional: decodarea integrală a ADN-ului uman, proiect finalizat în 2001, chiar la începutul mileniului!

Clonare, ADN, arme biologice. Există vreo legătură? Se pot oare crea pe cale genetică agenţi infecţioşi noi, atât de specifici, încât să ucidă la comandă doar populaţiile cu anumite atribute anatomice sau fiziologice? Sau, poate, au fost creaţi deja. Este agentul etiologic al SRSA (pneumonia atipică) un virus apărut spontan? Sau a scăpat din te-miri-ce laborator de cercetări?

Este omenirea lipsită de apărare în faţa noilor ameninţări? Va găsi oare drumul spre supravieţuire? Noi credem că da.

ISBN 973-9397-76-X